

Isoxazoline

Synthese, Eigenschaften und N-O-Bindungsspaltungen

Markku Lager

Berlin 2005

Isoxazoline

Synthese, Eigenschaften und N-O-Bindungsspaltungen

vorgelegt von
Diplom-Chemiker Markku Lager
aus Barcelona/Spanien

Fakultät II - Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
-Dr.rer.nat.-

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Herr Prof. Dr. R. Schomäker

Erster Bericht: Frau Prof. Dr. K. Rück-Braun

Zweiter Bericht: Herr Prof. Dr. S. Blechert

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2004

Berlin 2005
D 83

Kurzzusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit stand die enantioselektive Darstellung von Isoxazolinen im Vordergrund. Der synthetische Ansatz beinhaltete die asymmetrisch katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an Alkine. Hierfür wurden sowohl elektronenarme mono- und bifunktionelle als auch elektronenreiche Dreifachbindungssysteme, in Kombination mit elektronenreichen und elektronenarmen Nitronen herangezogen. Als asymmetrische Induktoren standen sowohl klassische Lewisäure/Ligand-Kombinationen als auch Organokatalysatoren im Fokus. Mittels Organokatalyse konnte erstmals eine Enantioselektivität erzielt werden, die zugleich mit 67% ee auch die erste nennenswerte stereoselektive 1,3-dipolare Cycloaddition eines Nitrons mit einem Alkin darstellt.

Der zweite Teil dieser Arbeit befaßt sich vornehmlich mit Folgeprodukten, die sich aus einer thermischen, reduktiven und oxidativen N-O-Bindungsspaltung sowie einer palladiumkatalysierten Umlagerung von Isoxazolinen ergäben. So lag im Zusammenhang mit der thermischen N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolinen das Hauptaugenmerk vor allem in einem einfachen und effizienten Zugang zu Lamellarinderivaten. Die reduktive N-O-Bindungsspaltung zur Darstellung von β -Aminocarbonylverbindungen wurde zunächst durch Umsetzung der Isoxazoline mit SmI_2 in Methanol und folgend erstmals erfolgreich mittels Zn_{elem} in Anwesenheit von HCl durchgeführt. Desweiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit entdeckt, daß C3-*H*-substituierte Isoxazoline in Anwesenheit von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und HSiR_3 zu den entsprechenden Enaminonen umlagern. Optimierungen hinsichtlich der eingesetzten Silane und Reaktionsbedingungen konnten erreicht und ein möglicher Katalysecyclus aufgestellt werden. Durch Versetzen von bicyclischen Isoxazolinen mit mCPBA wurde eine neuartige Darstellung von oxidativen N-O-Bindungsspaltungsprodukten von Isoxazolinen entwickelt. Je nach Substitutionsmuster erfolgt diese unter einfacher oder auch zweifacher Ringspaltung. Dadurch werden Nitrone der 2. Generation bzw. primäre Nitrosoverbindungen in sehr guten Ausbeuten zugänglich, welche sich in Form der dimeren Diazodioxidverbindung stabilisieren. Strukturelle, stereochemische und quantenmechanische Betrachtungen der Reaktion haben einen plausiblen Reaktionsmechanismus ergeben. Die Darstellung der stark aktivierten α,β -ungesättigten- ω -Nitroso- und Nitrotricarbonylverbindungen eröffneten einen neuen und eleganten Weg zur Synthese von Pyridazin-3-onen und Acylhydrazinderivaten, der im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich aufgezeigt wurde. Ein möglicher Reaktionsmechanismus und Ansätze zur Folgechemie ausgehend von Acylhydrazinen werden vorgestellt.

Inhaltsverzeichnis

Kurzzusammenfassung	v
Abkürzungsverzeichnis	xxii
Einleitung	1
Zielsetzung	3
1 Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse	5
1.1 Synthese der Ausgangsverbindungen	5
1.1.1 Synthese der Aminosäureester	5
1.1.2 Synthese der Nitrone	7
1.2 [3+2]-Cycloadditionen von Nitronen an Alkine	11
1.2.1 Grenzorbitalbetrachtung	15
1.2.2 Des einen Freund des anderen Feind: Thermische Stabilität von Nitronen und Isoxazolinen	16
1.3 Lewissäurekatalysierte [3+2]-Cycloaddition mit elektronenarmen Alkinen	21
1.3.1 Regioselektivitäten der Cycloaddition: mit und ohne Metallsalz	24
1.3.2 Asymmetrische Synthese von Isoxazolinen mit monofunktionellen Alkinen	27
1.3.3 Vorgehensweise zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC	30
1.4 Lewissäure-katalysierte [3+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf	31
1.5 Versuch der Dreifachbindungs-Aktivierung unfunktionalisierter Alkine	34
1.6 Liegt das Problem der mangelhaften asymmetrischen Induktion an der Koordination der Lewissäure?	36
1.6.1 Bifunktionelle Alkine	36

1.6.2	Synthese der bifunktionellen Sulfinyl- und Sulfonylbausteine	37
1.6.3	1,3-dipolare Cycloaddition mit dem bifunktionellen Baustein 40	42
1.6.4	Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem bifunktionellen Baustein 40	43
1.6.5	Synthese der bifunktionellen Oxazolidinon-Keton-Bausteine	45
1.6.6	1,3-dipolare Cycloaddition mit den bifunktionellen Oxazolidinonketonbausteinen 43 und 44	50
1.6.7	Asymmetrische Synthese mit dem bifunktionellen Oxazolidinonbaustein 44	51
1.6.8	Quantenchemischer Einblick in die stereoselektive Isoxazolinsynthese	52
1.7	Asymmetrische Synthese mittels Organokatalyse	63
1.7.1	Versuch der Katalysatoroptimierung	68
1.7.2	Einsatz des neuen Katalysators in der asymmetrischen Katalyse	70
2	N-O-Bindungsspaltungen: Divergierende Differenzierung	73
2.1	Thermische N-O-Bindungsspaltung: Neuer Weg zu Lamellarin-Naturstoffen?	75
2.2	Reduktive N-O-Bindungsspaltungen: Von Isoxazolinen und Aminocarbonylverbindungen	78
2.2.1	Versuch der Reduktion mittels SmI ₂	78
2.2.2	Reduktion mittels elementarem Zink	85
2.3	Von Palladium und Isoxazolinen	88
2.3.1	Mögliche Anwendungen	88
2.3.2	Anwendung auf C3- <i>H</i> -substituierte Isoxazoline	89
2.3.3	Zuordnung der Doppelbindungsisomere mittels der Wasserstoffbrückensignale im ¹ H-NMR	92
2.3.4	Untersuchungen zur katalytisch aktiven Spezies	93
2.3.5	Vorschlag zum Mechanismus der palladiumkatalysierten Umlagerung von C3- <i>H</i> -substituierten Isoxazolinen	96
2.3.6	Reduktive Zersetzung von Isoxazolinen mittels Palladium/Silan	97
2.3.7	Versuch zur Optimierung der Reaktion	99
2.4	Versuche zur Palladium-katalysierten Umlagerungsreaktion von C5- <i>H</i> -substituierten Isoxazolidinen	101
2.4.1	Darstellung von C5- <i>H</i> -substituierten Isoxazolidinen	101
2.4.2	Anwendung der Palladiumkatalyse auf Isoxazolidine	104

2.5	Andere N-O-Bindungsspaltungsversuche	105
2.6	Oxidative N-O-Bindungsspaltung	107
2.6.1	Literaturbekannte oxidative N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen	107
2.6.2	Literaturbekannte oxidative N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen	108
2.6.3	Oxidative N-O-Bindungsspaltung mit erstaunlichem Er- gebnis	108
2.6.4	Der konjugierende Effekt machts!	110
2.6.5	Der stereochemischer Verlauf und dessen Einfluß auf den Reaktionsmechanismus	114
2.6.6	Vorschlag eines nicht konzertierten Reaktionsmechanismus	115
2.6.7	Quantenchemische Berechnungen der möglichen Reakti- onsmechanismen am Beispiel des Isoxazolins 20	116
2.6.8	Nitroso-Diazodioxyd-Gleichgewicht	119
2.6.9	Versuche zum chemischen Abfangen der Nitrosofunktion .	121
2.6.10	Gleichgewicht: Diazodioxyd-Nitroso-Oxim-Nitron	122
2.6.11	Folgechemie der Diazodioxydstruktur	124
2.7	Hydrazinchemie	130
2.7.1	Einleitung	130
2.7.2	Anwendung der oxidativen Spaltungsprodukte 76 und 77 .	131
2.7.3	Mechanistischer Vorschlag	132
2.7.4	Zusatz von Additiven zur Beeinflußung der Regioselektivität	133
2.7.5	Untersuchung des sterischen Anspruches des Hydrazin- derivates auf die Regioselektivität	134
2.7.6	Elektronische Betrachtung der Regioselektivität	135
2.7.7	Versuche zur Darstellung <i>N</i> -geschützter Pyridazin-3-one .	138
2.7.8	Acylhydrazine	140
2.7.9	Versuch der enantioselektiven Darstellung von Acylhy- drazinen	142
2.7.10	Folgechemie des Acylhydrazins	143
3	Experimenteller Teil	149
3.0.11	Methoden	149
3.0.12	Aminosäuren und Nitrone (1.1)	151
3.0.13	1,3-dipolare Cycloadditionen (1.2)	158
3.0.14	Lewis säurekatalysierte Cycloaddition; racemische und asymmetrische (1.3-1.5)	172
3.0.15	Bifunktionelle Bausteine; Synthese und Katalyse (1.6) . .	173
3.0.16	Organokatalyse (1.7)	183
3.0.17	Lamellarin (2.1)	187

3.0.18 Reduktive N-O-Bindungsspaltung (2.2)	188
3.0.19 Palladiumkatalysierte Umlagerungen (2.3)	193
3.0.20 Oxidative N-O-Bindungsspaltungen (2.6)	203
3.0.21 Hydrazinchemie (2.7)	212
Zusammenfassung	233
... der Abspann	245
Curriculum Vitae	247

Abbildungsverzeichnis

1	1,3-Dipole	1
2	Übersicht der Synthesewege zu Nitronen	2
3	1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an Alkene und Alkine . .	3
1.1	Synthese der freien Aminosäureester	6
1.2	Synthese der Nitrone	7
1.3	Übersicht der eingesetzten Amine	7
1.4	Dargestellte Nitrone 7 bis 10	8
1.5	Nebenreaktionen bei der Oxidation von Tetrahydroisochinolin (6)	9
1.6	thermische 1,3-dipolare Cycloaddition	11
1.7	verwendete Nitrone	12
1.8	verwendete Alkine	12
1.9	Grenzorbitalbetrachtung der 1,3-dipolaren Cycloaddition	15
1.10	Thermische Voraussetzungen zur Isoxazolindarstellung und Iso- lierung	16
1.11	Zersetzungsmöglichkeiten von Nitron 9	17
1.12	thermische Stabilität der synthetisierten Nitrone	17
1.13	Thermische Stabilität von bicyclischen Isoxazolinolen	18
1.14	Zersetzung von Isoxazolin 25a und 25b	18
1.15	Thermische Stabilität von Tetrahydroisochinolin-fusionierten Is- oxazolinolen	19
1.16	Koordinationsmöglichkeiten der Lewisäure bei einer 1,3- dipolaren Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf	21
1.17	Einfluß von Lewisäuren auf die Grenzorbitale der Reaktanden bei einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit normalem Elektronen- bedarf	22
1.18	Nitron-Alkin-Lewisäure-Addukt	22
1.19	Lewisäurekatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf	23
1.20	Regioselektivitäten der thermischen Cycloaddition	24
1.21	Einfluß der Lewisäure auf die Regioselektivität	26

1.22	Enantioselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Propiolsäureethylester	27
1.23	Eingesetzte Liganden	28
1.24	Grenzorbitalbetrachtung der katalysierten Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf	31
1.25	Qualitativer Vergleich der asymmetrischen Induktion bei einer Cycloaddition mit inversem und normalem Elektronenbedarf. . . .	32
1.26	Lewis säurekatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf.	32
1.27	Arbeitshypothese zur Dreifachbindungs-Aktivierung unfunktionalisierter Alkine	35
1.28	Versuche der Alkinaktivierung	35
1.29	Arbeitshypothese für bifunktionelle Alkine	37
1.30	Beispiele für bifunktionelle Alkine	37
1.31	Synthese der bifunktionellen Sulfinyl- und Sulfonylalkinonbausteine, X = 1 (Sulfinyl) und X = 2 (Sulfonyl).	38
1.32	Einfluß der Art und Menge der Base auf die Ausbeute	40
1.33	Nebenreaktion der Synthese der bifunktionellen Sulfonalkoholbausteine	40
1.34	Darstellung der Sulfon- und Sulfinylalkinonbausteine	41
1.35	Hauptreaktion der Swern-Oxidation von 37 zu 40b	42
1.36	1,3-dipolare Cycloaddition mit dem bifunktionellen Baustein 40	42
1.37	Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Sulfonbaustein 40	43
1.38	Eingesetzte Liganden	43
1.39	Übersicht einiger Möglichkeiten zur Darstellung von oxazolidinonsubstituierten Alkinonen	46
1.40	Darstellung des Oxazolidinonbausteins 43 über Kupplungsreagenzien	46
1.41	Versuche zur Darstellung der Oxazolidinonbausteine über ein gemischtes Anhydrid	47
1.42	Nebenreaktionen zu 43b und 43c der Oxazolidinonkupplungen	48
1.43	Darstellung des Oxazolidinonbausteins 44 via Säurechlorid	49
1.44	1,3-dipolare Cycloaddition mit den Oxazolidinonbausteinen 43 und 44	50
1.45	Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Oxazolidinonbaustein 44	51
1.46	Eingesetzte Liganden	51
1.47	Übersicht der verwendeten Systeme mit entsprechender Abkürzung. . . .	53

1.48	Berechnete Übergangsstrukturen des Alkin 1 und 3 . Die Pfeile zeigen die Schwingungen der Atome im Übergangszustand. Gezeigt sind die Ergebnisse der B3LYP-Rechnungen unter Verwendung des TZVP-Basissatzes.	54
1.49	Übergangszustand des Alkins 1 in Anwesenheit von BF ₃ [B3LYP, TZVP]	55
1.50	Energiediagramm unterschiedlicher Cycloadditionen: Gezeigt ist die jeweilige Höhe der Aktivierungsenergie.	55
1.51	Konkurrierende Komplexbildung; Komplexstabilitäten ermittelt durch Verwendung des B3LYP-Funktional und des TZVP-Basissatzes.	56
1.52	Vergleich der Komplexstabilitäten.	57
1.53	Schematische Darstellung der 4 möglichen Übergangszustände.	58
1.54	Berechnete LUMOs der einzelnen unkomplexierten Alkine : Gezeigt sind jeweils die LUMOs _{parallel} (links) und LUMOs _{senkrecht} (rechts) von: Alkin 1 = (oben), Alkin 2 = (mitte), Alkin 3 = (unten).	59
1.55	Energiewerte der entsprechenden $\pi^*_{senkrecht}$ und $\pi^*_{parallel}$ -Orbitale: (Alkin 1 = Propiolsäureethylester, Alkin 2 = Sulfon-Alkinon, Alkin 3 = Oxazolidinon-Alkinon, Alkin 4 = Propiolsäureethylester*BF ₃ , Alkin 5 = [Cu(OTf) ₂ (Alkin3)], Alkin 6 = Iminium-Alkin, Alkin 7 = [Cu(Lig)(Alkin3) ₂] ²⁺ , Alkin 8 = [Mg(Lig)(Alkin3)] ²⁺ , Alkin 9 = [Cu(Lig)(Alkin3)] ²⁺ , Alkin 10 = [Zn(Lig)(Alkin3)] ²⁺)	59
1.56	Berechnete Komplexstrukturen: (A = Cu(OTf) ₂ , B = [Cu(OTf) ₂ (Lig)], C = [Cu(OTf)(Lig)η ¹ (Alkin3)] ⁺ , D = [Cu(Lig)(Alkin3)] ²⁺ , E = [Cu(OTf)(Lig)] ⁺ , F = [Cu(Lig)] ²⁺ , G = [Cu(OTf) ₂ (Alkin3)].	61
1.57	Schematische Darstellung der Berechnete Komplexstrukturen A-G	61
1.58	Organokatalyse	63
1.59	Eingesetzte Organokatalysatoren	64
1.60	Organokatalyse	64
1.61	Temperatureinfluß auf die Stereoselektivität mit K1	65
1.62	HPLC-Diagramm des Racemats. Chiralcel® OD-H, Hexan:Isopropanol 80:20 isochratisch.	66
1.63	HPLC-Diagramm der organokatalysierten Reaktion bei Raumtemperatur. Chiralcel® OD-H, Hexan:Isopropanol 80:20 isochratisch.	67
1.64	HPLC-Diagramm der organokatalysierten Reaktion bei -30°C. Chiralcel® OD-H, Hexan:Isopropanol 80:20 isochratisch.	67
1.65	Stereodifferenzierung mit McMillans Organokatalysator	68
1.66	Synthese des Organokatalysators	69

1.67	Lewis säurekatalysierte Kondensation zu K5	69
1.68	asymmetrische organokatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit K5	70
2.1	Übersicht der möglichen Folgechemie unter N-O-Bindungsspaltung	73
2.2	Lamellarin-Grundgerüst	75
2.3	Darstellung von Pyrrolderivaten	76
2.4	Retrosynthetischer Ansatz für das Lamellaringrundgerüst	76
2.5	Arbeitshypothese zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolen mittels SmI ₂	78
2.6	Verwendete Isoxazoline	79
2.7	Versuch der SmI ₂ -Reduktion von Isoxazolen	79
2.8	Produkte des Versuchs zur SmI ₂ -Reduktion von Isoxazolen	79
2.9	SmI ₂ -induzierte Methanolanlagerung von Isoxazolen	80
2.10	Selektivität der Methanolanlagerung	81
2.11	Elektronische Betrachtung der samariumkatalysierten Methanolanlagerung	81
2.12	Stereochemische Betrachtung der Reaktion	82
2.13	Stereochemische Untersuchung der Reaktion	83
2.14	Vorschlag zur Samarium-vermittelten Methanolanlagerung	84
2.15	Arbeitshypothese zur reduktive N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolen mittels elementarem Zink.	85
2.16	Verwendete Isoxazoline	86
2.17	Produkte der Zn-Reduktion von Isoxazolen	86
2.18	Vorschlag zur reduktiven Zersetzung von Isoxazolen	87
2.19	Enaminone aus C3- <i>H</i> -Isoxazolen	88
2.20	(-)-Ruspolinon	88
2.21	Retrosynthetischer Ansatz für (-)-Ruspolinon	89
2.22	Palladiumkatalysierte Umlagerungen von C3- <i>H</i> -substituierten Isoxazolen	89
2.23	Ausgangssysteme für die palladiumkatalysierten Umlagerungen	90
2.24	Produkte der palladiumkatalysierten Umlagerungen	90
2.25	konkurrierende Reaktionspfade der palladiumkatalysierten Umlagerungen	91
2.26	<i>E-Z</i> -Isomerenzuordnung von Enaminonen	92
2.27	Vorschlag zur Generierung der katalytisch aktiven Spezies	95
2.28	Palladiumkatalysierte Nebenreaktion zu Si ₂ Ph ₆	96
2.29	Mechanismus-Vorschlag zu der palladiumkatalysierten Umlagerung von C3- <i>H</i> -substituierten Isoxazolen	96
2.30	Reduktive Abbaumechanismen von Isoxazolen mittels Palladium/HSiEt ₃	98

2.31	Optimierungsreaktionen der palladiumkatalysierten Umlagerung von C3- <i>H</i> -Isoxazolinen	99
2.32	eingesetzte Nitrone zur Synthese der entsprechenden Enaminone mittels Pd(PPh ₃) ₄ /HSiPh ₃	100
2.33	Arbeitshypothese für die palladiumkatalysierte Umlagerung von C5- <i>H</i> -substituierten Isoxazolidinen	101
2.34	1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an <i>E</i> -Crotonsäuremethylester	102
2.35	eingesetzte Nitrone zur Synthese der entsprechenden Isoxazolidine mit <i>E</i> -Crotonsäuremethylester	102
2.36	Produkte der 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an <i>E</i> -Crotonsäuremethylester	102
2.37	Abbaumechanismus des Isoxazolidins 66 zum Enaminester 66b	103
2.38	Substituenteneinfluß auf die Stabilität von Isoxazolidinen	103
2.39	Versuche zur palladiumkatalysierten Umlagerung von C5- <i>H</i> -substituierten Isoxazolidinen	104
2.40	Arbeitshypothese zur N-O-Bindungsspaltungen mittels AlMe ₃ , Cp ₂ Ti(II) und BHR ₂	105
2.41	eingesetzte Isoxazoline zur N-O-Bindungsspaltungen mittels AlMe ₃ , Cp ₂ Ti(II) und BHR ₂	106
2.42	Oxidative N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen	107
2.43	Mechanismus der oxidativen N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen	107
2.44	N-O-Bindungsspaltung von bicyclischen Isoxazolinen	108
2.45	N-O-Bindungsspaltung von monocyclischen Isoxazolinen	108
2.46	strukturmodifizierte Isoxazoline	109
2.47	Oxidative N-O-Bindungsspaltung von strukturmodifizierten Isoxazolinen	109
2.48	Untersuchungen zum Substituenteneinfluß	110
2.49	Produkte der Untersuchungen zum Substituenteneinfluß	111
2.50	Produkte der Untersuchungen zum Substituenteneinfluß	112
2.51	Darstellung des Pyrrolderivates 74c	112
2.52	Schema Folgechemie nach Stickstoff-Oxidation	113
2.53	Stereochemischer Verlauf der oxidativen Bindungsspaltung bei einer cheletropen Eliminierung.	114
2.54	Stereochemischer Verlauf der oxidativen Bindungsspaltung	115
2.55	Vorschlag des Reaktionsmechanismus	116
2.56	Quantenchemische Berechnungen der möglichen Reaktionsmechanismen am Beispiel des Isoxazolins 20	117
2.57	Energien der quantenchemischen Berechnungen der möglichen Reaktionsmechanismen am Beispiel des Isoxazolins 20	117

2.58	Schematische Darstellung der quantenchemischen Berechnungen der möglichen Reaktionsmechanismen am Beispiel des Isoxazolins 20	118
2.59	Monomer-Dimer-Gleichgewicht	120
2.60	Kristallstruktur der Diazodioxidverbindung 69	120
2.61	Versuch zum chemischen Abfangen der Nitrosofunktion	122
2.62	Isoxazolidindarstellung über Diazodioxid-Verbindung	123
2.63	Versuch weiterer Isoxazolidin-Darstellung über Diazodioxid-Verbindung	123
2.64	Photochemische Zersetzung der Diazodioxidstruktur	124
2.65	Darstellung Nitroverbindungen	125
2.66	Eingesetzte Diazodioxydverbindungen	125
2.67	Eingesetzte Isoxazoline zur direkten Darstellung von Nitroverbindungen.	127
2.68	Direkte Darstellung der Nitroverbindungen 76 und 77 ausgehend von den Isoxazolin 26 und 27	127
2.69	Versuch der Diazo-Dioxyd-Reduktion	128
2.70	Reduktion von Nitroverbindungen	129
2.71	Abbaumechanismen	130
2.72	Emorforzon und Zardaverin	131
2.73	klassische Synthese	131
2.74	Arbeitshypothese zur Darstellung der Pyridazin-3-one aus den Spaltungsprodukten 76 und 77	132
2.75	Darstellung des <i>N</i> -Methyl-Pyridazin-3-ons 78 aus dem Spaltungsprodukt 76	132
2.76	Mechanismus-Vorschlag zur Bildung des Pyridazin-3ons und des Acylhydrazins 78 und 79 aus 76	133
2.77	Zusatz von Additiven zur Beeinflussung der Regioselektivität	133
2.78	Untersuchung des sterischen Anspruches des Hydrazinderivates auf die Regioselektivität	134
2.79	Graphische Darstellung der Grenzorbitale der eingesetzten Hydrazine	136
2.80	Graphische Darstellung der unbesetzten Grenzorbitale des Akzeptors 76	137
2.81	Schematisch dargestellte relative energetische Lage der HOMOs der Hydrazine zum C=O zentrierten LUMO des Akzeptors 76	138
2.82	Darstellung <i>N</i> -geschützter Pyridazin-3-one	139
2.83	Arbeitshypothese Silyl-Hydrazin	140
2.84	Reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen	140
2.85	Synthese von Acylhydrazinen	141
2.86	Asymmetrische Synthese von Acylhydrazinen	142

2.87	Eingesetzte Liganden	143
2.88	Schema der Folgechemie von ω -Nitro-Acylhydrazinen	144
2.89	Veruche zur Darstellung NH_2 -funktionalisierter Bausteine durch SmI ₂ Reduktion	145
2.90	Darstellung des δ -Lactams	145
2.91	Versuch zur β -Lactam-Synthese ausgehend von 84	146
2.92	Oxidative Fragmentierung	147
3.1	Alkin-Nitron-Screening	233
3.2	Arbeitshypothesen zur Lewissäureaktivierung der 1,3-dipolaren Cycloaddition. Links: Cycloaddition mit normalem Elektronen- bedarf (Z = elektronenziehende Funktion); Mitte: Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf (X = elektronenschiebende Funk- tion); Rechts: Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf un- ter direkter Aktivierung der Dreifachbindung (C = konjugierende Funktion)	235
3.3	Lewissäurekatalysierte Darstellung von Isoxazolinen	235
3.4	links: thermische Darstellung von Isoxazolinen, rechts: le- wissäurekatalysierte Darstellung von Isoxazolinen; Z = elektro- nenziehende Funktion, X = elektronenschiebende Funktion, C = konjugierende Funktion	236
3.5	Lewissäurekatalysierte enantioselektive Darstellung von Isoxazo- linen	236
3.6	Organokatalysierte enantioselektive Darstellung von Isoxazolinen	237
3.7	Schema der Folgechemie ausgehend von Isoxazolinen	238
3.8	Thermische N-O-Bindungsspaltung zu Pyrrolderivaten ausgehend von Isoxazolinen	239
3.9	Sm-induzierte Hydromethanolisierung und reduktive N-O- Bindungsspaltung von Isoxazolinen	240
3.10	Palladiumkatalysierte Umlagerungen von C3- H -substituierten Is- oxazolinen	241
3.11	Schema der Folgechemie nach Isoxazolinoxidation	242
3.12	Schema der Folgechemie ausgehend von α,β -ungsättigten- ω - Nitroso- und Nitrotricarbonylverbindungen	243

Tabellenverzeichnis

1.1	Synthese der freien Aminosäureester	6
1.2	Synthese der Nitrone	8
1.3	Übersicht des Nitron/Alkin-Screenings	12
1.4	Synthese von Isoxazolinen	13
1.5	Lewissäurekatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf	23
1.6	thermisches Regioisomerenverhältnis	25
1.7	Einfluß der Lewissäure auf das Regioisomerenverhältnis	26
1.8	Asymmetrische Cycloadditionen mit Propiolsäureethylester	28
1.9	Übersicht der Bedingungen und Retentionszeiten der Enantiomerenauftrennung mittels chiraler HPLC	30
1.10	Versuche zur Katalyse der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf.	33
1.11	Versuche der Alkinaktivierung	35
1.12	Synthese der bifunktionellen Sulfinyl- und Sulfonylalkinolbausteine	38
1.13	Darstellung der Sulfon- und Sulfinylalkinonbausteine	41
1.14	1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Sulfonbaustein 40	43
1.15	Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Sulfonbaustein 40	44
1.16	Darstellung der Oxazolidinonbausteine über Kupplungsreagenzien	47
1.17	Versuche zur Darstellung der Oxazolidinonbausteine über ein gemischtes Anhydrid	48
1.18	Darstellung des Oxazolidinonbausteins 44 via Säurechlorid	49
1.19	Cycloaddition mit den Oxazolidinon-Bausteinen 43 und 44	50
1.20	Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Oxazolidinonalkinon 44	52
1.21	Aktivierungsenergie der 1,3-dipolaren Cycloaddition	56
1.22	Energiewerte der entsprechenden $\pi^*_{parallel}$ und $\pi^*_{senkrecht}$ -Orbitale	60
1.23	Enantioselektivitäten bei der Organokatalyse	65
1.24	Diastereoselektivitäten der lewissäurekatalysierten Kondensation	70
1.25	Enantioselektivitäten der Organokatalyse mit K5	71

2.1	Darstellung von Pyrrolderivaten	76
2.2	Versuch zur Synthese eines Lamellarinderivates	77
2.3	Übersicht der Samariumdiodidreduktionen	79
2.4	Diastereoselektivität	83
2.5	Reduktive N-O-Bindungsspaltung mittels elementarem Zink . . .	86
2.6	Palladiumkatalysierte Umlagerungen von C3- <i>H</i> -substituierten Isoxazolininen	90
2.7	<i>E-Z</i> -Isomerenzuordnung von Enaminonen	93
2.8	Untersuchungen zur katalytisch aktiven Spezies	94
2.9	Optimierungsreaktionen der palladiumkatalysierten Umlagerung von C3- <i>H</i> -Isoxazolininen	99
2.10	Darstellung von Enaminonen mittels Pd(PPh ₃) ₄ /HSiPh ₃	100
2.11	1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an <i>E</i> -Crotonsäuremethylester	102
2.12	Versuche zur palladiumkatalysierten Umlagerung von C5- <i>H</i> -substituierten Isoxazolidinen	104
2.13	Versuche zur N-O-Bindungsspaltungen mittels AlMe ₃ , Cp ₂ Ti(II) und BHR ₂	106
2.14	Oxidative N-O-Bindungsspaltung	109
2.15	Untersuchungen zum Substituenteneinfluß	111
2.16	Ausgewählte Bindungslängen und -winkel	121
2.17	Darstellung Nitroverbindungen aus Diazo-Dioxid-Strukturen . . .	126
2.18	Direkte Darstellung der Nitroverbindungen ausgehend von Isoxazolininen.	127
2.19	Reduktion von Diazodioxidstrukturen	128
2.20	Reduktion von Nitroverbindungen	129
2.21	Zusatz von Additiven zur Beeinflussung der Regioselektivität . . .	134
2.22	Untersuchung des sterischen Anspruches des Hydrazinderivates auf die Regioselektivität	135
2.23	Orbitalenergien der Grenzorbitale der eingesetzten Hydrazine . . .	136
2.24	Orbitalenergien der unbesetzten Orbitale LUMO und LUMO-1 des Akzeptors 76	137
2.25	Darstellung N-geschützter Pyridazin-2-one	139
2.26	Synthese von Acylhydrazinen	142
2.27	Asymmetrische Synthese von Acylhydrazinen	143
2.28	Veruche zur Darstellung NH ₂ -funktionalisierter Bausteine durch SmI ₂ Reduktion	145
3.1	Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$). $U(\text{eq})$ wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors	220

3.2	Übersicht des Nitron/Alkin-Screenings	234
-----	---	-----

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
Ar	Aryl
Äquiv.	Äquivalente
ber.	berechnet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
br	breit
Bu	Butyl
Bz	Benzyl
<i>c</i>	Konzentration
C	konjugierender Substituent
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
d	Tage
d	Dublett
Δ	Siedehitze
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
de	Diastreomerenüberschuß
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMD	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	Energie
E_a	Aktivierungsenergie
ee	Enantiomerenüberschuß
EE	Essigsäureethylester
Eu(HFC)	Tris-[3-(heptafluorpropyl-hydroxymethylen)-d-camphorato]-europium
Eu(TFC) _e	Tris-[3-(2,2,2, trifluor-1-hydroxyethyliden)-d-camphorato]-europium
Eu(TFC) _m	Tris-[3-(trifluormethyl-hydroxymethylen)-d-camphorato]-europium
Et	Ethyl
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarotspektrometer
gef.	gefunden
h	Stunden
HOMO	highest occupied molecular orbital
HOBT	Hydroxibenzotriazol
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IR	Infrarotspektrometer
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lig.	Ligand

LiHMDS	Lithium-hexamethylsilazan
Lit.	Literatur
LS	Lewisäure
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M	Molar
Me	Methyl
MeReO ₃	Methyltrioxorhenium
min.	Minuten
MS	Massenspektrum
NMR	Magnetische Kernresonanz
O	Oxidation
Ph	Phenyl
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
ppm	parts per million
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor
RT	Zimmertemperatur
Rkt.koord.	Reaktionskoordinate
Solvens	Lösungsmittel
t	Reaktionszeit
T	Temperatur
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
pTosOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
UHP	Harnstoff-Wasserstoffperoxidaddukt
UV	Ultraviolett, ultraviolettes Licht
X	Donorsubstituent
Z	elektronenziehender Substituent

Einleitung

Daß die 1,3-dipolare Cycloaddition vom Kuriosum zum allgemeinen Reaktionsprinzip avanciert, ist in erster Linie das Verdienst von R. Huisgen und seinen Mitarbeitern. Seine theoretischen Arbeiten zur Aufklärung der involvierten Reaktionsmechanismen und Untersuchungen zu den z.T. komplexen Stereo- und Regioselektivitäten haben maßgeblich zum Verständnis dieser zur Diels-Alderreaktion verwandten pericyclischen Reaktion beigetragen [1, 2]. Die bisher üblichen 1,3-Dipole bestehen ausschließlich aus Elementen der IV., V. und VI. Hauptgruppe der ersten Periode. Das Zentralatom wird in allen Fällen von Stickstoff oder Sauerstoff gestellt. Durch Permutation der Elemente N, C und O ist demnach nur eine limitierte Anzahl an verschiedenen Strukturen möglich. Bei Ausschluß von höheren Elementen können zwölf 1,3-Dipole des Allylanion- und sechs des Propagyltyps dargestellt werden.

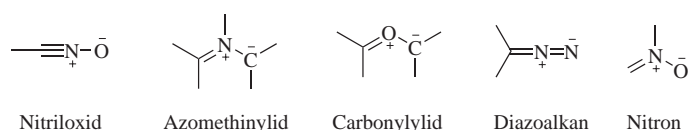


Abbildung 1: 1,3-Dipole

Innerhalb der oben erwähnten Systeme wird bisher den Nitronen, Azomethinyliiden, Carbonylyliden, Nitriloxiden und den Diazoalkanen (Abbildung 1.1) in der organischen Synthese das größte Interesse zuteil. Vorangetrieben durch intensive und erfolgreiche Forschungen auf dem Feld der metallkatalysierten und vor allem der stereoselektiven Reaktionsführung [3, 4], haben diese Enophilen heute eine berechnete Sonderstellung innerhalb der möglichen achtzehn Ausgangssysteme. Azomethinylide haben in der organischen Synthese schon eine breite Anwendung gefunden [6, 7]. Gefördert durch eine Vielzahl an Darstellungsmethoden [8], müssen sie aber aufgrund ihrer Instabilität „in situ“ generiert und umgesetzt werden, so daß asymmetrische Reaktionsführungen eher die Ausnahme darstellen. Carbonylylide haben seit der Entwicklung einer Darstellungsmethode via Rhodiumcarbene [9–11] einen enormen Aufwind erfahren, jedoch ist dieser Dipol in der organischen Synthese noch immer selten zu finden. Diesbezüglich sei jedoch erwähnt, daß in den letzten fünf Jahren auch asymmetrische Darstellungen optisch reiner Tetrahydrofurane über 1,3-dipolare Cycloaddition in der Literatur zunehmend vertreten sind [9, 11]. Nitriloxide, darstellbar aus Aldoximen [12] oder auch primären Nitrogruppen [12], sind eine der weitverbreitetsten dipolaren Strukturen und stehen, aufgrund gleicher Atomkonnektivität, bei der Darstellung von N-O-haltigen Heterocyclen in starker Konkurrenz zum Nitron [13]. Ihre hohe Reaktivität erschwert jedoch eine katalytische und somit auch stereose-

lektive Kontrolle der Cycloaddition, jedoch finden sich auch hierzu zunehmend Beispiele [14]. Diazoalkane haben ihren Anwendungsschwerpunkt in der Chemie der Cyclopropane [15], wobei in letzter Zeit auch die asymmetrische Synthese entsprechender Pyrrazole zugänglich gemacht wurde [16]. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die hohe Reaktivität, bzw. der schlechte Zugang zu den meisten 1,3-Dipolen eine katalytische Kontrolle der Cycloaddition auf nur wenige Beispiele begrenzt.

Ganz anders verhält es sich mit den Nitronen. Die z.T. leichte Zugänglichkeit der Nitrone unter anderen aus Aldehyden [33, 37], Aminen [41, 42], Iminen [17], Hydroxylaminen [35], Oximen [35] und Nitroverbindungen [31] (Abbildung 2) und vor allem auch deren relative Stabilität, die einen Umgang mit diesen Systemen enorm vereinfacht, haben die Nitrone, aus den schon hervorgehobenen fünf Dipolen in den letzten Jahren stark in den Vordergrund gedrängt. So sind heutzutage schon einige der Imin-*N*-Oxide kommerziell erhältlich [36] und z.T. auch bei Raumtemperatur lagerbar.

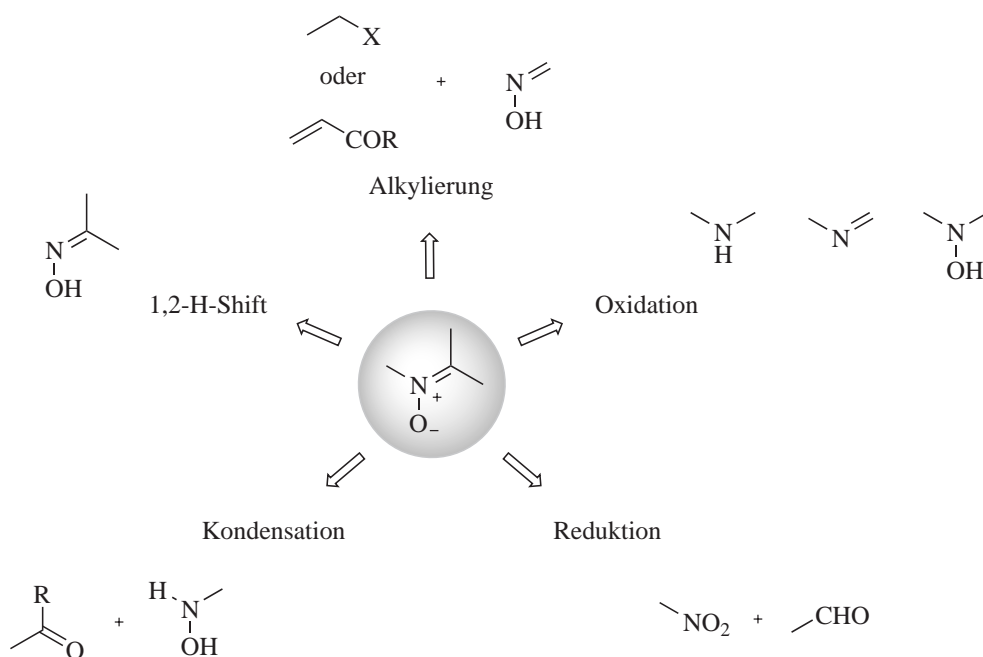


Abbildung 2: Übersicht der Synthesewege zu Nitronen

Die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Nitronen dient zur Darstellung von Isoxazolidinen und Isoxazolinen. Bei den gesättigten Cycloaddukten spricht man von Isoxazolidinen bzw. von Isoxazolinen, kommt ein Alkin zum Einsatz (Abbildung 3).

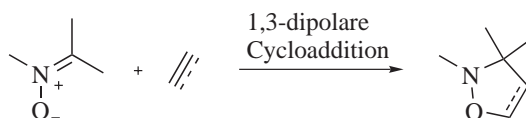


Abbildung 3: 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an Alkene und Alkine

Im Gegensatz zu anderen N-O-haltigen fünfgliedigen Ringsystemen, wie z.B. Oxazolen, Oxazolidinen u.v.a, dient hierbei die dipolare Cycloaddition als der eleganteste Syntheseweg. Asymmetrische Reaktionsführungen, sowohl diastereo- wie auch enantioselektive, wenn auch nur im Falle der Cyclisierung mit Alkenen, sind mittlerweile vielfach erfolgreich entwickelt [18] und in Übersichtsartikeln [19, 20] dokumentiert. Auch neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der festphasengebunden Synthesen dieser Heterocyclen sind bereits publiziert [21].

Parallel zu diesen Fortschritten wuchs auch das Interesse von Naturstoffsynthetikern an dieser Reaktion. Heutzutage genießt diese atomökonomische, z.T. unter milden Bedingungen ablaufende Reaktion eine wesentlich breitere Basis, so daß sie aus der organischen Synthese nicht mehr wegzudenken ist. Durch das enorm breite Spektrum an möglichen Systemen die hieraus zugänglich sind hat die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Nitronen einen berechtigten Einzug in den Aufbau komplexer Naturstoffe und pharmakologisch wirksamer Substanzen gehalten [22–28].

Zielsetzung

Wie der Literatur zu entnehmen ist, sind bis dato keine Beispiele dokumentiert, in denen eine asymmetrische [3+2]-Cycloaddition von Nitronen an Alkine beschrieben ist. Das enorme Interesse an optisch aktiven Isoxazolinen rechtfertigt jedoch eine intensiviertere Suche nach katalytischen Systemen die diese zugänglich machen würden. Im Rahmen dieser Arbeit sollten diesbezüglich erste Versuche durchgeführt werden. Hierzu standen zunächst allgemeine Studien zur Synthese von Isoxazolinen, die thermischen Voraussetzungen und ein Nitron- Alkin - und Lewissäurescreening im Vordergrund, welches ein geeignetes System für spätere asymmetrische Reaktionsführungen eröffnen sollte. Es sollten Cyclisierungen mit normalem und inversem Elektronenbedarf herangezogen werden. Die Stereoselektivität sollte zunächst anhand von Lewissäure-Ligand-Systemen und später mittels Organokatalyse und optimierten Katalysatorsystemen erzielt werden. Im zweiten Teil dieser Arbeit lag das Hauptaugenmerk auf der Reaktivität dieser Heterocyclen. So sollte ansatzweise aufgezeigt werden, welches synthetische Potential in diesen Systemen liegt und damit Anwendungen zur Darstellung von interessanten Vorläufer- und Zielstrukturen zu entwickeln.

Kapitel 1

Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse

1.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

1.1.1 Synthese der Aminosäureester

Die eleganteste und wohl auch effizienteste Methode zur Darstellung von Isoxazolinen und Isoxazolidinen besteht ausgehend von Nitronen. In der Literatur finden sich mittlerweile eine Vielzahl an Methoden [29–31], welche Nitrone in schlechten bis guten Ausbeuten zugänglich machen. Darunter befinden sich sowohl klassische Kondensationsreaktionen [33, 37], Alkylierungsreaktionen von Oximen [35] als auch Oxidationsreaktionen der entsprechenden Imine, Hydroxylamine [32] und Amine [37] und Reduktionen von Nitroverbindungen in Anwesenheit von Aldehyden [31]. So sind mittlerweile viele Nitrone erfolgreich synthetisiert, in der Literatur dokumentiert und vereinzelt auch kommerziell verfügbar [36]. Im Rahmen dieser Arbeit standen zunächst Nitrone im Vordergrund, die sich von den cyclischen Aminosäureestern **1-4** (Abbildung 1.1) ableiten. In Hinblick auf die Darstellung optisch aktiver Isoxazoline galten diese Precursoren als besonders erfolgsversprechend, da sie zum einen über eine koordinationsfähige Gruppe in direkter Nachbarschaft zum reaktiven Zentrum verfügen und zum anderen durch ihre cyclische Struktur gegenüber einer Isomerisierung im Sinne eines *Z*- und *E*-Nitron-Gleichgewichts stabil sind. Die Notwendigkeit einer Esterfunktionalität ergibt sich aus der Tatsache, daß Prolin unter oxidativen Bedingungen zur Decarboxylierung, unter Ausbildung des 1-Pyrrolidin-*N*-Oxids **9** tendiert [37].

Die Synthese der Aminosäureester **1-4** (Abbildung 1.1) erfolgte gemäß klassischen literaturbekannten Methoden (Abbildung 1.1). Hierbei wurde der Methyl-ester über das entsprechende Säurechlorid [38] und der Benzylester über eine direkte Veresterung in Anwesenheit von pTosOH dargestellt [39, 40].

6 Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse

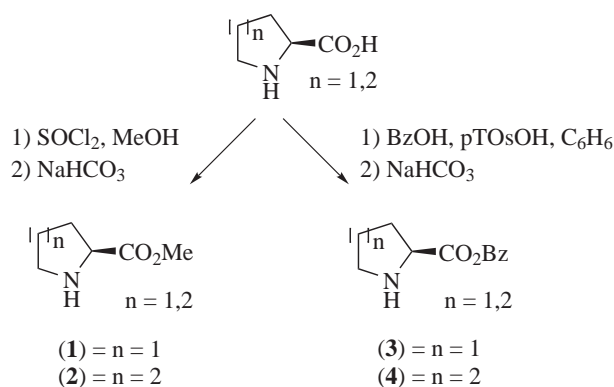


Abbildung 1.1: Synthese der freien Aminosäureester

Tabelle 1.1: Synthese der freien Aminosäureester

Eintrag	Aminosäure	Alkohol	Ausbeute [%]
1	Prolin	MeOH	96 (1)
2	Picolin	MeOH	95 (2)
3	Prolin	BzOH	100 (3)
4	Picolin	BzOH	25 (4)

Alle Veresterungsreaktionen, außer der Reaktion zur Darstellung von **4** (Abbildung 1.1) verliefen erwartungsgemäß quantitativ ab. Die öligen HCl- bzw HTos-Salze sind im Gegensatz zu den freien Aminosäureestern unbegrenzt lagerbar. Da jedoch die Oxidationsreaktion zu den entsprechenden Nitronen am effektivsten über die freien Aminosäureester verläuft, sollten diese im Vorfeld durch Deprotonierung mit NaHCO_3 erzeugt werden. Aufgrund der hohen Tendenz der Autoaminolyse (auch bei tiefen Temperaturen) der letzteren, sollte die Darstellung der entsprechenden Nitrone **7-10** direkt im Anschluß an die Deprotonierung erfolgen.

1.1.2 Synthese der Nitrone

Die Synthese der entsprechenden Nitrone erfolgte schließlich über eine Oxidationsreaktion der freien sekundären Amine (Abbildung 1.2). Hierbei wurden verschiedene Methoden erprobt (Tabelle 1.2), wobei die meisten, außer bei Einsatz von Dimethyldioxiran [44], auf einer übergangsmetallkatalysierten (MeReO_3 [41], NaWO_4 [42]) Oxidation in Anwesenheit eines Peroxids (H_2O_2 [42], UHP [45]) als Cooxidans basieren. Auch der Einsatz von $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ [43] kann je nach System in Betracht gezogen werden.

Der Katalysezyklus der übergangsmetallkatalysierten Oxidation beinhaltet eine Oxidation der Metalloxospezies mittels H_2O_2 . Die entstehende Metallperoxospezies induziert eine Sauerstoffinsertion in die NH-Bindung, gefolgt von einem zweiten Oxidationsschritt des „in situ“ generierten Hydroxylamins. Anschließende Dehydratisierung liefert das gewünschte Nitron. Der Metallkatalysator kann in katalytischen Mengen eingesetzt werden, da die Metalladioxidanspezies nach jedem Oxidationsschritt durch H_2O_2 regeneriert wird.

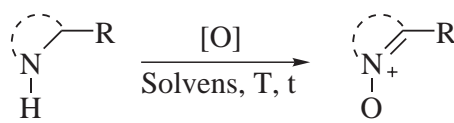


Abbildung 1.2: Synthese der Nitrone

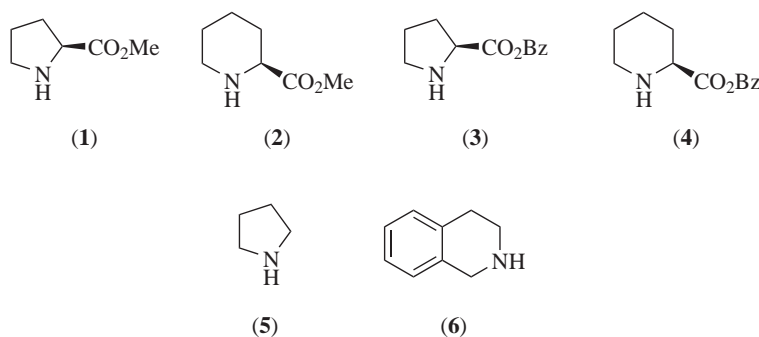
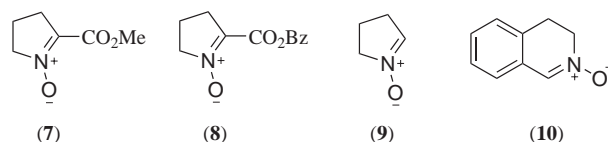


Abbildung 1.3: Übersicht der eingesetzten Amine

Tabelle 1.2: Synthese der Nitrone

Eintrag	Amin	Oxidationsmittel [Lit.]	Solvens	t	Ausbeute [%]
1	1	MTO/H ₂ O ₂ [41]	Aceton	5h	10-40 (7)
2	1	MTO/H ₂ O ₂ [41]	Ethanol	5h	10-40
3	1	MTO/UHP [41]	Aceton	5h	0
4	1	NaWO ₄ [42]	Aceton	5h	10-30
5	1	NaWO ₄ [42]	Ethanol	5h	10-30
6	1	NaWO ₄ [42]	Methanol	5h	10-30
7	1	Dimethyldioxiran [44]	Aceton	16h	Zersetzung
8	2	NaWO ₄ /H ₂ O ₂ [42]	Ethanol	5h	Zersetzung
9	2	SeO ₂ /H ₂ O ₂ [43]	Ethanol	5h	Zersetzung
10	3	NaWO ₄ [42]	Aceton	5h	30 (8)
11	3	NaWO ₄ [42]	Ethanol	5h	40
12	4	NaWO ₄ [42]	H ₂ O	5h	40
13	4	SeO ₂ /H ₂ O ₂ [43]	Ethanol	5h	Zersetzung
14	5	SeO ₂ /H ₂ O ₂ [43]	Ethanol	5h	50 ^a (9)
15	6	SeO ₂ /H ₂ O ₂ [43]	Ethanol	5h	70 (10)

^a keine isolierte Ausbeute; ugf. Produktverteilung ermittelt über ¹H-NMR aus dem Rohprodukt

Abbildung 1.4: Dargestellte Nitrone **7** bis **10**

Es ergaben sich je nach Darstellungsmethode Vor- und Nachteile der verschiedenen Oxidationsverfahren. Als effizienteste, aber mit Abstand teuerste Methode erwies sich der Einsatz von Methyltrioxorhenium/H₂O₂ als Oxidationssystem (Tabelle 1.2). Verwendung von UHP als Cooxidans führte zu keiner Reaktion. Der Einsatz von SeO₂/H₂O₂ ist aufgrund der Giftigkeit des Reagenzes bedenklich und eine Oxidation mittels Dimethyldioxiran (DMD) [44] ist wegen der niedrigen Konzentration des Oxidationsmittels in Aceton nur für kleine Mengen angebracht. Das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis ergab die Wahl von NaWO₄/H₂O₂ als Katalysator/Oxidationsmittelkombination. Als Ursache für anfängliche Probleme bei der Reproduzierbarkeit der Synthese von Nitron **7** konnte dessen Labilität gegenüber der gewählten Aufarbeitungsbedingungen identifiziert werden. Weder säulen-

chromatographische Aufreinigung über Kieselgel oder Al_2O_3 , noch Variationen hinsichtlich des Laufmittels (CH_2Cl_2 , MeOH, MeCN), Versuche des Ausfällens, Umkristallisation bei tiefen Temperaturen und Kugelrohrdestillation ergaben eine zufriedenstellende Verbesserung der Ausbeuten. Die Oxidation des Prolinbenzylesters **3** erfolgt zwar in vergleichbaren Ausbeuten, jedoch vereinfacht sich, aufgrund der höheren Stabilität des Nitrons **8** dessen Aufreinigung stark. Hierdurch wird auch die Reproduzierbarkeit der Ausbeuten gewährleistet. Zur Zerstörung des überschüssigen H_2O_2 wurde vom literaturbeschriebenen NaHSO_3 auf MnO_2 bei 0°C übergegangen, da hier eine zuverlässige und vollständige Zersetzung erfolgt. Dies ist von großer Bedeutung, da ansonsten bei der Aufarbeitung eine Aufkonzentrierung des H_2O_2 erfolgt, die eine vollständige Zersetzung des Produktes zur Folge hat. Bei späteren Synthesen wurde eine Reaktionsführung in Ethanol gewählt. Diese Wahl begründet sich nicht aus synthetischen Gesichtspunkten, da bei allen Lösungsmitteln eine vergleichbare Ausbeute zu verzeichnen war (Tabelle 1.2), sondern hängt mit dem großen Vorteil während der Aufarbeitung zusammen. Aufgrund der zum Teil großen Wasserlöslichkeit der entsprechenden Nitronen erreicht man durch Zugabe des doppelten Volumens CHCl_3 und Sättigung mit $\text{NaCl}_{\text{fest}}$ eine Minimierung an Ausbeuteverlusten verursacht durch Löslichkeitsprobleme. Bei der Synthese der Picolinester-*N*-Oxide (Tabelle 1.2, Einträge 8, 9, 12 und 13) erschien aufgrund des Anfallens vieler Nebenprodukte eine säulenchromatographische Aufreinigung nicht lohnenswert, so daß diese Nitronen für folgende Synthesen nicht mehr in Betracht gezogen wurden. Es sei hier jedoch erwähnt, daß eine Optimierung der Reaktionsbedingungen diese Systeme ebenfalls zugänglich machen sollte. Bei der Reaktion mit Pyrrolidin (**5**) ergab die säulenchromatographische Aufreinigung des Nitrons wiederum Zersetzung, so daß hier der Einsatz für nachfolgende Cyclisierungsreaktionen mit dem Rohprodukt erfolgte (Tabelle 1.2, Eintrag 14^a). Die Oxidation des Tetrahydroisochinolins (**6**) erfolgte glatt und in sehr guten Ausbeuten (Tabelle 1.2, Eintrag 15). Je nach Reaktionsbedingungen wurde jedoch die unerwünschte Synthese zweier Nebenprodukte beobachtet (Abbildung 1.5).

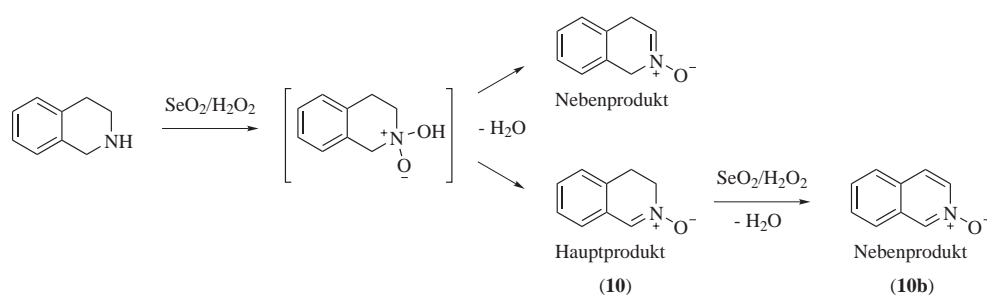


Abbildung 1.5: Nebenreaktionen bei der Oxidation von Tetrahydroisochinolin (**6**)

10 *Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse*

Zum einen handelt es sich um das Regioisomer, welches aus der Dehydratisierung unter Beteiligung der nichtbenzyllischen Protonen erfolgt (Abbildung 1.5, oben). Bei dem Nebenprodukt **10b** handelt es sich um eine Überoxidation an der benzyllischen Stellung des erwünschten Produktes, welches anschließend eine Dehydratisierung eingeht (Abbildung 1.5, unten). Aufgrund des ähnlichen Laufverhaltens bei der säulenchromatographischen Auftrennung des erwünschten Produktes und dem Tetrahydroisochinolin-*N*-Oxid (**10**) kann es hier zu Ausbeuteinbrüchen kommen.

1.2 [3+2]-Cycloadditionen von Nitronen an Alkine

Das Interesse an neuartigen heterocyclischen Ringsystemen ist unverändert groß. Hierzu finden sich in jüngster Zeit in diesem Zusammenhang auch zunehmend Arbeiten in der Literatur über [3+2]-Cycloadditionen von Nitronen an Alkene und Alkine. Bislang dominieren Untersuchungen mit funktionalisierten achiralen und chiralen Fünf- und Sechsringnitronen [47–51].

Im folgenden soll nun die Synthese der Ausgangsisoxazoline **13-32** beschrieben werden, die auch in den weiteren Synthesen (Kapitel 2) zur Anwendung kamen. Einige spezielle Isoxazoline, die hier nicht aufgeführt sind aber während der Untersuchungen synthetisiert wurden, werden in den jeweiligen Abschnitten beschrieben. Wie erwähnt, erfolgt die effizienteste Methode zur Darstellung von Isoxazolinen über eine 1,3-dipolare Cycloaddition eines Nitrons mit dem entsprechenden Alkin (Abbildung 1.6). Da es sich um eine konzertierte Reaktion handelt und somit keine polaren Zwischenstufen zu erwarten sind, sollten auch keine Lösungsmittelleffekte zu beobachten sein. Generell sei hier angemerkt, daß bei der Umsetzung von Nitronen mit unsymmetrisch substituierten Alkinen die Möglichkeit der Regioisomerenbildung besteht (Abbildung 1.6). Dieser Punkt soll aber in einem separaten Teilabschnitt aufgegriffen werden (Abschnitt 1.3.1).

Zur Synthese der Cycloaddukte wurde eine allgemeine Reaktionsführung gewählt, bei der die Nitrone **7-12** (Abbildung 1.8) in Dichlormethan gelöst und bei der jeweiligen Temperatur mit einem Überschuß (zw. 2 und 10 Äquiv.) an Alkin versetzt wurden. Anschließend wurde bei der angegebenen Temperatur für die entsprechende Zeit gerührt (Tabelle 1.4). Aufarbeitung und Aufreinigung erfolgte standardgemäß mittels Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und anschließender säulenchromatographischer Auftrennung.

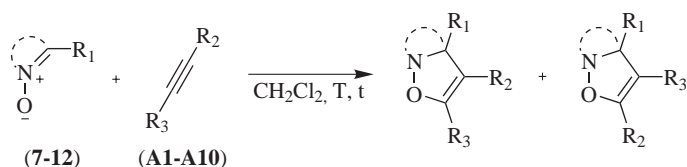


Abbildung 1.6: thermische 1,3-dipolare Cycloaddition

12 Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse

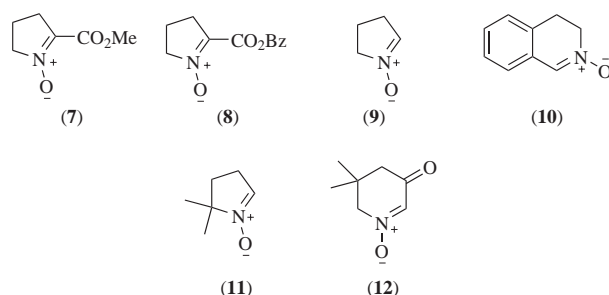


Abbildung 1.7: verwendete Nitron

Wie in Tabelle 3.2 zusammengefaßt konnten von den Versuchen zur Darstellung von 28 Bausteinen 19 erfolgreich realisiert werden. Bei 40% der Umsetzungen mit **7** konnte lediglich auf Nitronzerstörung geschlossen werden (Nitron **7** mit **A5-A10** bei 40°C). Zersetzung der Cycloaddukte konnte auch bei den Kombinationen **9/A5** und **10/A1** detektiert werden. Kein Umsatz konnte bei Raumtemperatur und Kombinationen **7** mit **A5-A10**, und **10** mit **A9** weder bei Raumtemperatur noch 40°C beobachtet werden.

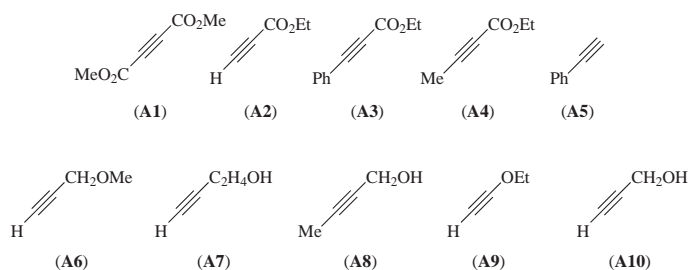


Abbildung 1.8: verwendete Alkine

Tabelle 1.3: Übersicht des Nitron/Alkin-Screenings

Nitron	erprobte Alkine	erfolgreich	kein Umsatz	Zersetzung
7	10 (A1-A10)	4 (A1-A4)	A5-A10 ^a	A5-A10 ^b
8	4 (A2-A5)	4 (A2-A5)		
9	3 (A3-A5)	2 (A3,A4)		A5 ^a
10	5 (A1-A3, A5, A9)	3 (A2, A3, A5)	A9 ^{a,b}	A1
11	4 (A2-A5)	4 (A2-A5)		
12	2 (A3, A5)	2 (A3, A5)		

^a bei RT, ^b bei 40°C

Tabelle 1.4: Synthese von Isoxazolinen

Eintrag	Nitron	Alkin	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	7	A10	RT	3d	kein Umsatz
2	7	A10	40	3d	Zersetzung von 7
3	7	A9	RT	3d	kein Umsatz
4	7	A9	40	3d	Zersetzung von 7
5	10	A9	RT	3d	kein Umsatz
6	10	A9	40	3d	kein Umsatz
7	7	A8	RT	3d	kein Umsatz
8	7	A8	40	3d	Zersetzung von 7
9	7	A7	RT	3d	kein Umsatz
10	7	A7	40	3d	Zersetzung von 7
11	7	A6	RT	3d	kein Umsatz
12	7	A6	40	3d	Zersetzung von 7
13	7	A5	40	3d	Zersetzung von 7
14	8	A5	40	5d	80 (13)
15	9	A5	40	3d	Zersetzung von (14)
16	10	A5	40	3d	85 (15)
17	11	A5	RT	7d	93 (16)
18	12	A5	RT	5d	65 (17)
19	7	A4	RT	7d	90 (18)
20	8	A4	RT	7d	83 (19)
21	9	A4	RT	7d	51 ^a (20)
22	11	A4	RT	7d	93 (21)
23	7	A3	RT	16h	85 (27)
24	8	A3	RT	16h	90 (26)
25	9	A3	RT	16h	53 ^a (28)
26	10	A3	RT	16h	92 (29)
27	11	A3	RT	16h	91 (30)
28	12	A3	RT	16h	91 (31)
29	7	A2	RT	16h	83 (23)
30	8	A2	RT	16h	85 (22)
31	10	A2	0	16h	87 (24)
32	11	A2	0	16h	100 ^b (25)
33	7	A1	-10	16h	75 (32)
34	10	A1	-10	16h	Zersetzung von (33)

^a Gesamtausbeute über 2 Synthesestufen ausgehend von Pyrrolidin, ^b ohne säulenchromatographische Aufreinigung ¹H-NMR-spektroskopische Reinheit des Rohprodukts > 95%

14 *Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse*

So konnten sämtliche Cycloaddukte, außer **14** und **33** in sehr guten Ausbeuten in Form von farblosen bis hellgelben viskosen Flüssigkeiten isoliert werden. Bei Vergleich der Reaktionsbedingungen und Reaktionszeiten konnte erwartungsgemäß ein gravierender Einfluß der elektronischen Eigenschaften der jeweiligen Alkine und Nitrone beobachtet werden. Zieht man z.B. Nitron **10** heran und vergleicht die Umsetzungen mit den verschiedenen Alkinen (Tabelle 1.4, Einträge 5, 6, 16, 26, 31 und 34), so kann ein klarer Trend beobachtet werden. Je elektronenärmer die Alkineinheit ist, desto schneller verläuft die Reaktion. So muß, um eine erfolgreiche Cyclisierung mit Phenylacetylen zu erlangen, die Reaktionstemperatur auf 40°C erhöht werden, während eine Reaktion mit Acetylen-dicarbon säuredimethylester aufgrund der exothermen Reaktion vornehmlich bei -10°C zu führen ist. Der elektronisch zwischenliegende Phenylpropion säureethylester reiht sich wie erwartet ein und cyclisiert bei Raumtemperatur innerhalb von 16 Stunden quantitativ zum entsprechenden Heterocyclus. Anbei sei angemerkt, daß sämtliche Umsetzungen mit dem Nitron **8** auch bei höheren Temperaturen durchgeführt werden können, um die Reaktionszeit zu verkürzen. Der Substituent an der Nitroneinheit übt hier einen entscheidenden Einfluß aus und ist mitverantwortlich für die zu wählende Reaktionsbedingung; dies sei wiederum anhand von Nitron **10** mit Phenylacetylen erläutert. So beträgt die Reaktionszeit bei Zimmertemperatur 10 Tage, während bei 40°C ein vollständiger Umsatz schon nach 3 Tagen zu erreichen ist. Wählt man jedoch eine Temperatur oberhalb von 40°C, wird nur noch Zersetzung beobachtet. Eine analoge Zersetzungstendenz findet man übrigens bei sämtlichen Umsetzungen mit Phenylacetylen, die mit den C2-*H*-substituierten Nitronen **9-12** durchgeführt werden. In der Regel gilt: Je niedriger substituiert das entsprechende Isoxazolin ist, umso schonendere Bedingungen sind von Nöten, um dieses auch in guten Ausbeuten darstellen zu können. Aber nicht nur die Stabilität der Isoxazoline ist für eine Produktbildung von Bedeutung, viel entscheidender ist auch die thermische Stabilität der Ausgangsnitrone für eine erfolgreiche Umsetzung. So konnte das Isoxazolin ausgehend von Nitron **7** mit Phenylacetylen (Tabelle 1.4, Eintrag 13) nicht dargestellt werden, da die notwendige Reaktionstemperatur wahrscheinlich mindestens 40°C betragen müßte (siehe Isoxazolin **13**, Eintrag 14). Bei diesen Reaktionstemperaturen zersetzt sich Nitron **7** jedoch leider. Aus dem Vergleich der Nitronreaktivitäten kann folgende Reihe aufgestellt werden (abnehmende Reaktivität): Nitron **10** > **9** = **11** » **12** > **7** = **8**.

1.2.1 Grenzorbitalbetrachtung

In der Literatur [56] wird die 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an Alkene im Regelfall als Sustmann Typ-II-Orbitalwechselwirkung¹ beschrieben [58, 59]. Beide Orbitalwechselwirkungen spielen bei der konzertierten Reaktion eine Rolle; sowohl die $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}\text{-LUMO}_{\text{Alkin}}$ als auch $\text{LUMO}_{\text{Nitron}}\text{-HOMO}_{\text{Alkin}}$ -Wechselwirkung (Abbildung 1.9, Mitte) bestimmen die Reaktivität. Zu theoretischen Arbeiten hinsichtlich der dominierenden Orbitalwechselwirkung bei Cyclisierungen mit Alkinen finden sich bis dato keine Arbeiten in der Literatur, die eine solche Reaktion behandeln oder beschreiben würde. Aufgrund der Tatsache, daß die Grenzorbitalenergien von Alkinen denen der Alkene energetisch gleichen [58, 59], wäre auch bei der dipolaren Cycloaddition mit Alkinen erstmal von einer solchen Sustmann Typ II-Orbitalwechselwirkung auszugehen (Abbildung 1.9, Mitte).

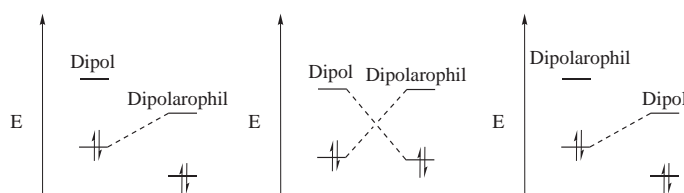


Abbildung 1.9: Grenzorbitalbetrachtung der 1,3-dipolaren Cycloaddition

Da die Nitrone **7**, **8** und **12** als elektronenarme Systeme, dagegen die Nitrone **9**, **11** und besonders **10** als elektronenreiche Nitrone zu betrachten sind, findet sich folgender Trend bei den Cycloadditionen: je elektronenärmer das Alkin, umso schneller die Reaktion. Daher kann postuliert werden, daß es sich bei der 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Nitronen an Alkine wahrscheinlich um eine $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}\text{-LUMO}_{\text{Alkin}}$ -Orbitalwechselwirkung (Sustmann in Typ I) handelt (Abbildung 1.9, links). Unterstützt wird diese Annahme dadurch, daß sämtliche Umsetzungen mit sehr elektronenreichen Alkinen, auch mit elektronenarmen Nitronen, zu keiner Produktbildung führten. Dies ist von besonderer Bedeutung im Hinblick auf eine mögliche Katalyse zu bewerten.

¹Grenzorbitalwechselwirkungen für Cycloadditionen werden nach Sustmann in Typ I, Typ II und Typ III klassifiziert. Typ I beschreibt eine Grenzorbitalwechselwirkungen mit normalen Elektronenbedarf, Typ III eine mit inversem Elektronenbedarf und Typ II beschreibt eine Wechselwirkung, bei der keine der beiden predominiert.

1.2.2 Des einen Freund des anderen Feind: Thermische Stabilität von Nitronen und Isoxazolinen

In diesem Abschnitt wird kurz auf die thermische Stabilität von Isoxazolinen und Nitronen eingegangen. Beide Aspekte sind von enormer Wichtigkeit im Hinblick auf eine erfolgreiche Isoxazolinsynthese. Aufgrund der thermodynamischen Labilität der N-O-Bindung sind Isoxazoline prädestiniert unter thermischer Einwirkung eine mannigfaltige Folgechemie einzugehen. Dies erscheint zunächst nachteilig, da hierdurch die Darstellung vieler interessanter Precursoren zum Teil limitiert wird, andererseits eröffnet jedoch diese außerordentliche Reaktivität die Möglichkeit ein breites Spektrum an Folgeprodukten unter relativ milden Bedingungen zu synthetisieren (z.B. Kapitel 2). Mittlerweile sind eine Vielzahl an Folgeprodukten durch thermische N-O-Bindungsspaltung dargestellt, charakterisiert, dokumentiert und in Übersichtsartikeln zusammengefasst [52].

Für eine erfolgreiche Synthese der entsprechenden Isoxazoline müssen, wie erwähnt, zwei Punkte berücksichtigt werden. Wie aus Abschnitt 1.2 ersichtlich, war es nicht möglich jedes beliebige Isoxazolin zu synthetisieren. Da zum Teil erhöhte Reaktionstemperaturen von Nöten sind, um eine Cyclisierung zu erreichen, bestimmt zum einen die thermische Stabilität der Nitrone und zum anderen die thermische Stabilität der gebildeten Cycloaddukte den Zugang zu diesen. Je nach Lage der jeweiligen Aktivierungsenergien (Abbildung 1.10), sind diese zum Teil dann leider nicht mehr zu synthetisieren.

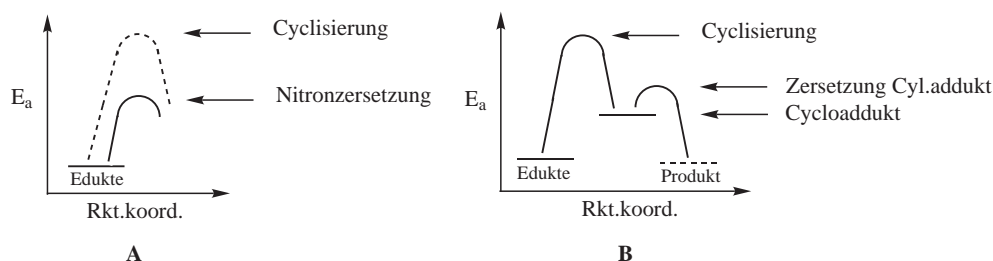


Abbildung 1.10: Thermische Voraussetzungen zur Isoxazolindarstellung und Isolierung

Thermische Stabilität von Nitronen

Nitronen können sich je nach Substitutionsmuster als extrem hitzelabil erweisen, daher bestimmt oftmals allein die thermische Stabilität des Nitrons die Synthese. Wie in Tabelle 1.4 (Einträge 2, 4, 6, 8, 10 und 11) aufgezeigt, konnte z.B. die Synthese der Isoxazoline ausgehend von Nitron **9** mit Phenylacetylen nicht bewerkstelligt werden, da der Temperaturbereich der Nitronzersetzung unter dem der Cy-

clisierungsreaktion liegt (Abbildung 1.10, A). Ein möglicher und literaturbekannter Zersetzungsweg von z.B. Nitron **9** sei in Abbildung 1.11 aufgezeigt [29, 30]. Hier führt eine thermische Behandlung entweder formal unter [3+3]- oder auch durch Hetero-[3+2]-Cycloaddition zur Ausbildung des entsprechenden 6-Ring- bzw. 5-Ring-Heterocyclus².

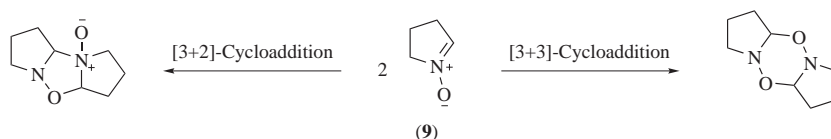


Abbildung 1.11: Zersetzungsmöglichkeiten von Nitron **9**

Aus den Ergebnissen in Abschnitt 1.2 lässt sich bislang leider kein klarer Trend hinsichtlich des Substitutionsmusters am Nitron erkennen, der eine eindeutige Interpretation der Art und Lage der Substituenten hinsichtlich thermischer Stabilität erlauben würde. In Abbildung 1.12 sind daher die ungefähren Temperaturen angezeigt, bei denen sich die eingesetzten Nitrone als stabil bzw. instabil erweisen.

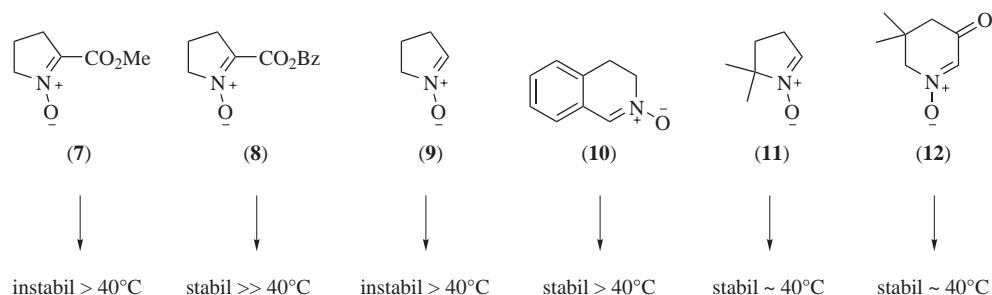


Abbildung 1.12: thermische Stabilität der synthetisierten Nitrone

So tendieren die Nitrone **7** und **9** schon bei moderaten Reaktionstemperaturen (40°C) zur Zersetzung. Als stabiler erwiesen sich die Nitrone **8**, **10**, **11** und **12**, so daß bei diesen Nitronen eine erfolgreiche Cyclisierung auch bei erhöhten Temperaturen zu den entsprechenden Isoxazolinen durchgeführt werden konnte.

Thermische Stabilität von Isoxazolinen

Auch nach erfolgreicher Cyclisierung mit einem Alkin ist noch nicht gewährleistet, daß das entsprechende Isoxazolin auch isoliert werden kann. Wie in Abschnitt 1.2 gezeigt, kann bei der thermischen Stabilität von Isoxazolinen folgender Trend aufgestellt werden: je niedriger substituiert das Isoxazolin ist, umso

²Auf eine derartige Reaktionssequenz wurde im Rahmen dieser Arbeit keine Bedeutung gegeben, so daß dieser nicht nachgegangen wurde.

18 Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse

instabiler erweist es sich hinsichtlich thermischer Zersetzung. Je nach benötigter Reaktionstemperatur, bestimmt schließlich das Isoxazolingerüst, ob dessen Isolierung erfolgreich durchzuführen ist oder nicht (Abbildung 1.10, B). In Abbildung 1.13 sind die ungefähren Temperaturen einiger Beispiele gezeigt, bei denen sich die eingesetzten Isoxazoline als stabil bzw. instabil erwiesen. Es sei angemerkt, daß es sich hier nur um ungefähre Temperaturbereiche handelt, die einen Hinweis darauf geben sollten, ob bei der Synthese und Folgechemie auf die Reaktionstemperatur zu achten ist.

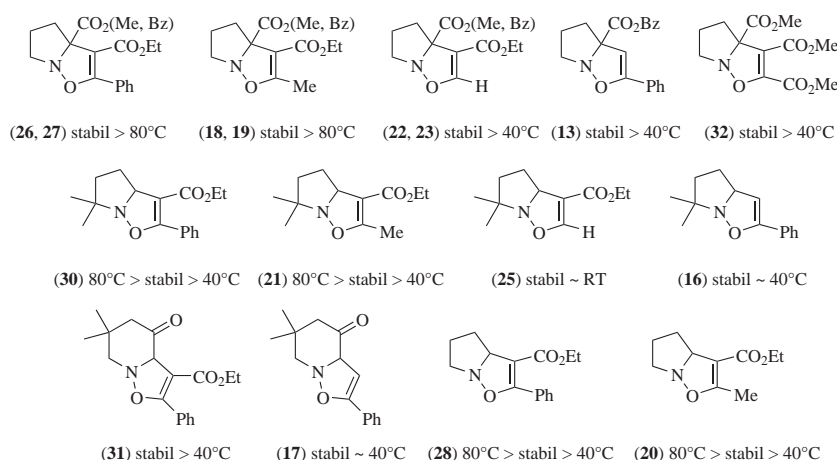


Abbildung 1.13: Thermische Stabilität von bicyclischen Isoxazolinen

An diesem Punkt ist zu bemerken, daß auch das Substitutionsmuster von Konstitutionsisomeren einen gravierenden Einfluß auf die Handbarkeit von Isoxazolin ausübt. Abgebildet sei hier das Beispiel einer Zersetzungsreaktion, bei der das Nitron **11** mit 4 Äquiv. Alkin unter inerten Bedingungen in Dichlormethan gelöst und bei 0°C 16h gerührt wurde (Abbildung 1.14).

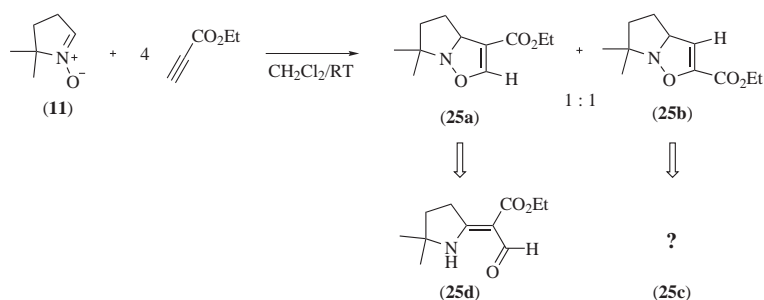


Abbildung 1.14: Zersetzung von Isoxazolin **25a** und **25b**

Während das 5-Isoxazolin **25b** bei der Synthese und nach säulenchromatogra-

phischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 45% isoliert werden konnte, und zunächst bei moderaten Temperaturen stabil ist (Abbildung 1.13), erwies sich das 4-Regioisomer **25a** während der Aufarbeitung als instabil und isomerisiert zum offenkettigen Enaminaldehyd **25d**. Spätere Zersetzung des 5-Regioisomers ergibt ein bisher nicht eindeutig charakterisiertes Umlagerungsprodukt **25c**.

Weitere Beispiele für die thermische Stabilität von Isoxazolinen seien anhand der Umsetzungen von Tetrahydroisochinolin-*N*-Oxid (**10**) mit verschiedenen Alkinen bei verschiedener Reaktionstemperatur veranschaulicht (Abbildung 1.15).

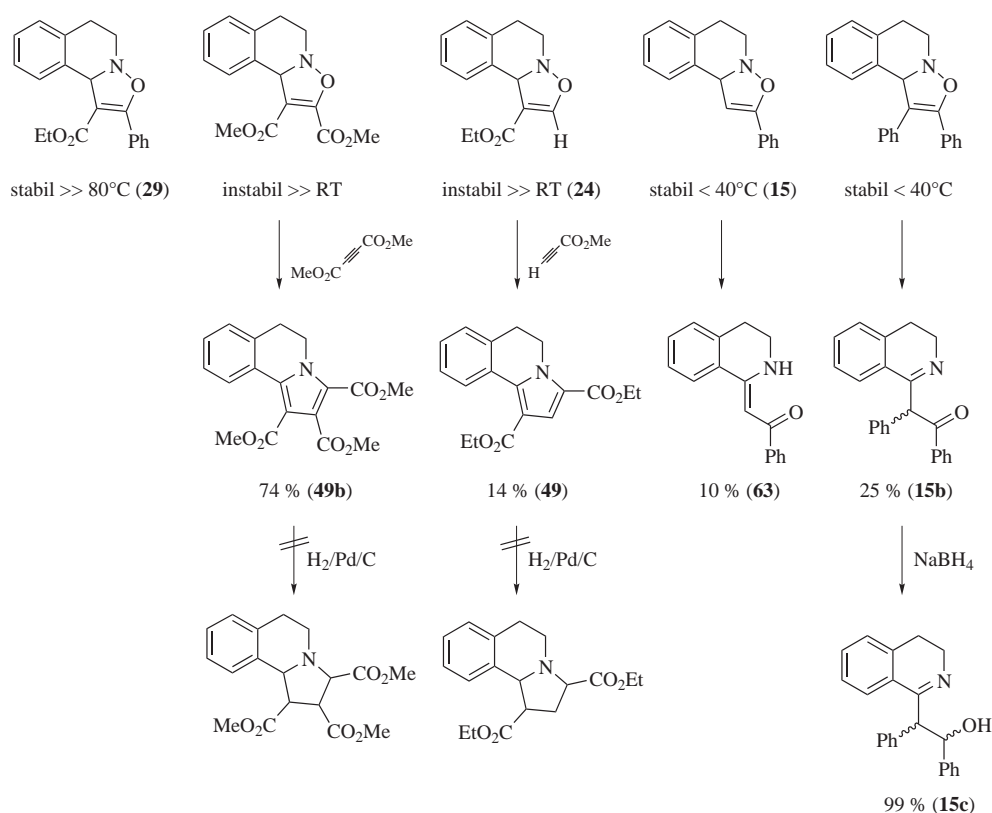


Abbildung 1.15: Thermische Stabilität von Tetrahydroisochinolin-fusionierten Isoxazolinen

So führte z.B. die Umsetzung des Nitrons **10** in Anwesenheit von überschüssigem Propiolsäureethylester bzw. Acetylendicarbonsäuremethylester, in anfänglich stark exothermer Reaktion, bei Raumtemperatur innerhalb von drei Tagen zu den entsprechenden Pyrrolderivaten **49** und **49b** (zum Reaktionsmechanismus s. Abschnitt 2.1). Bei Umsetzungen mit überschüssigem Phenylacetylen und Diphenylacetylen konnte zwar auch bei erhöhter Temperatur keine analoge Reaktions-

abfolge beobachtet werden, doch wurde auch bei diesen Umsetzungen lediglich auf Zersetzung geschlossen. Beobachtet werden konnte lediglich die Bildung der offenkettigen Enaminone **15b** und **63**. Aufgrund des sterischen Anspruchs der zweiten Phenylgruppe liegt das Diphenylprodukt jedoch nicht in Form des Enaminons, sondern in Form des Carbonylimintautomers **15b** vor und konnte in einer nicht optimierten Reaktion in einer Ausbeute von 25% isoliert werden. Diese Darstellung stellt eine interessante Alternative zur Synthese von Benzyloxyisochinolinderivaten dar, welche als Vorstufen zur Synthese von z.B. Lamellarinalkaloiden dienen [193]. Der Versuche zur Reduktion mit 2 Äquiv. NaBH₄ führte quantitativ zur Bildung des entsprechenden Iminalkohols **15c**. Dieser fällt in Form zweier Diastereomere mit einem de = 0% an. Versuche zur säulenchromatographischen Auftrennung der angefallenen Stereoisomere führten bislang nicht zum Erfolg. Als interessant erweist sich diese Umsetzung z.B. zur Darstellung neuartiger chiraler N-O-Liganden.

1.3 Lewissäurekatalysierte [3+2]-Cycloaddition mit elektronenarmen Alkinen

In der Literatur finden sich viele Beispiele, bei denen Cycloadditionen von Nitronen mit Alkinen bei erhöhten Reaktionstemperaturen, mit oftmals langen Reaktionszeiten durchgeführt wurden, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen [53]. Im Hinblick auf die thermische Stabilität bzw. Instabilität der Nitrone und Isoxazoline (siehe auch Abschnitt 1.2.2) und ihrer asymmetrischen Darstellung, schien es Voraussetzung zu sein, zunächst ein Metallsalzscreening durchzuführen, um auf diese Weise geeignete Lewissäuren zu finden, die eine Reaktion bei milderen Reaktionsbedingungen erlauben. Die erzielten Ergebnisse sollten zudem auch die Basis für eine spätere stereoselektive Synthese darstellen.

Die Übertragung von theoretischen Arbeiten zu metallkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Nitronen an Alkene [54] auf Alkine ergeben folgendes Bild: Bei Zugabe eines Metallsalzes zur [3+2]-Cycloaddition eines Nitrons mit einem elektronenarmen Alkin können sich prinzipiell zwei verschiedene Szenarien ergeben (Abbildung 1.16):

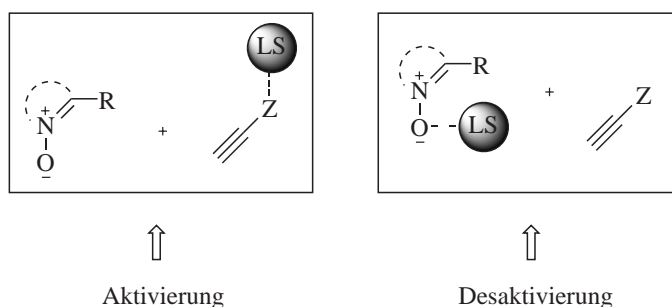


Abbildung 1.16: Koordinationsmöglichkeiten der Lewissäure bei einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf

Die Lewissäure kann einerseits an eine geeignete Funktion des Alkins koordinieren (Abbildung 1.16, links), das nach den Beobachtungen in Abschnitt 1.2 (ausschlaggebende Orbitalwechselwirkung = $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}\text{-LUMO}_{\text{Alkin}}$ -Wechselwirkung; Abbildung 1.17, mitte) zu einer Absenkung der $\text{LUMO}_{\text{Alkin}}$ -Orbitalenergie führen sollte (Abbildung 1.17, rechts). Dieser elektronische Effekt riefte eine Aktivierung des Alkins und eine sich daraus ergebende Absenkung der Aktivierungsenergie hervor. Andererseits kann aber auch die Lewissäure an das Nitron koordinieren (Abbildung 1.16, rechts), dies hätte eine entsprechende Absenkung der $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}$ -Orbitalenergie zur Folge, und würde eine Verringerung der Geschwindigkeitskonstante bewirken (Abbildung 1.17,

links). Diese Koordinationsmöglichkeit hat insofern einen Einfluß auf die Reaktion, als daß bei der Reaktion weniger oder gar keine Lewisäure zur Verfügung steht und dies die Reaktion negativ beeinträchtigt. Vor allem in Hinblick auf eine stereoselektive Reaktionsführung hätte dies fatale Konsequenzen.

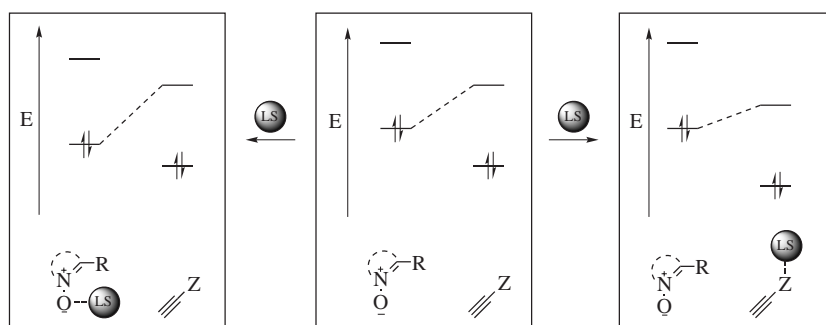


Abbildung 1.17: Einfluß von Lewisäuren auf die Grenzorbitale der Reaktanden bei einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf

Für ein Metallsalzscreening wurden in ersten Versuchen die Prolinester-*N*-Oxide **7** und **8** als Nitrone und Propiolsäureethylester als elektronenarmes Dienophil herangezogen. Wie erwähnt (Abschnitt 1.1.) galten die Precursoren **7** und **8** durch ihre koordinationsfähigen Carboxylfunktionalitäten als sehr erfolgversprechend. Diese funktionelle Gruppe sollte zwei positive Effekte auf die Reaktion ausüben.

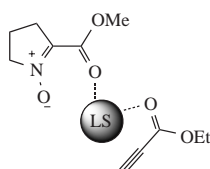


Abbildung 1.18: Nitron-Alkin-Lewisäure-Addukt

Einer dieser Einflüsse beruht auf einem entropisch-kinetischen Effekt. So sollte durch eine eventuelle Koordination beider Reaktionspartner an dasselbe Metallzentrum eine zusätzlich Steigerung der Cyclisierungskinetik hervorgerufen werden. Dies ist dadurch zu begründen, daß die koordinative Fixierung des geometrisch anspruchsvollen Übergangszustandes für die Cycloaddition hierdurch einen intramolekularen Charakter erhalte und hierdurch eine Reaktionsbeschleunigung zu erwarten wäre. Zudem und wichtig für eine spätere asymmetrische Reaktionsführung, sollte derselbe intramolekulare Charakter eventuell eine erhöhte Stereoselektivität hervorrufen.

Als Reaktionsführung wurde ein konstanter Ansatz mit 4 Äquiv. Propiolsäureethylester und 20 mol% Lewissäure bezüglich des Nitrons, in Übereinstimmung mit literaturbekannten Maßstäben bei Cycloadditionen von Nitronen mit Alkenen gewählt.

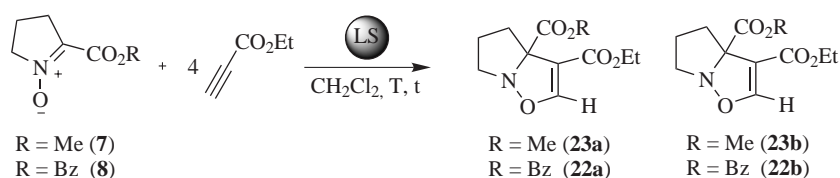


Abbildung 1.19: Lewissäurekatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf

Tabelle 1.5: Lewissäurekatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf

Eintrag	Nitron	Metallsalz	T [°C]	t	Umsatz ^a [%]
1	7	-	RT	16h	65
2	7	Sc(OTf) ₃	RT	16h	66
3	7	Yb(OTf) ₃	RT	16h	80
4	7	Eu(OTf) ₃	RT	16h	75
5	7	Zn(OTf) ₂	RT	16h	80
6	7	MgI ₂ +I ₂	RT	16h	100
7	7	TiCl ₄	-78°C auf RT	16h	68
8	7	Überschuß TiCl ₄	-78° auf RT	16h	77
9	7	AlCl ₃	-78°C auf RT	16h	75
10	8	-	RT	16h	70
11	8	Mg(OTf) ₂	RT	16h	75
12	8	Sc(OTf) ₃	RT	16h	85
13	8	Yb(OTf) ₃	RT	16h	80
14	8	Mg(ClO ₄) ₂	RT	16h	75
15	8	Eu(OTf) ₃	RT	16h	75

^a Der Umsatz wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt

Wie Tabelle 1.5 zeigt, konnte bei allen Umsetzungen eine leichte Aktivierung der Reaktion mittels Lewissäuren beobachtet werden. Wie erwartet fällt dieser Effekt je nach eingesetzter Lewissäure stärker oder schwächer aus. So konnte bei

der Umsetzung von Nitron **7** in Anwesenheit von $\text{MgI}_2 + \text{I}_2$ mit Propiolsäureethylester ein vollständiger Umsatz beobachtet werden, während in Abwesenheit einer Lewisäure ein Umsatz von 65% erzielt wurde. Das I_2 dient hier als Co-Lewisäure, indem das elementare Iod mit den Iodidliganden des MgI_2 Triiodide bzw. Polyiodide bildet [55]. Hierdurch wird das Mg^{2+} zusätzlich in seiner Lewisacidität bestärkt [55]. Bei allen weiteren Katalysen konnte ebenfalls eine wenn auch geringere Aktivierung beobachtet werden.

1.3.1 Regioselektivitäten der Cycloaddition: mit und ohne Metallsalz

In der Regel hat man bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen an unsymmetrisch substituierte Alkine die Möglichkeit der Regioisomerenbildung (Abbildung 1.20). Inwiefern dies geschieht, d.h. das Regioisomerenverhältnis, hängt zum einen von den elektronischen, zum anderen auch von den sterischen Gegebenheiten der beiden reagierenden Zentren ab. Acyclische und cyclische Nitronen ergeben bei Reaktion mit monosubstituierten Alkinen, die einen Alkyl- oder Arylrest tragen, überwiegend 5-Isoxazoline [1, 29, 57]. Beim Einsatz von monosubstituierten Alkinen mit einem elektronenziehenden Substituenten kommt es in der Regel zu Regioisomerenmischungen mit Bevorzugung der 4-Isoxazolinbildung [1, 29, 53, 57–59]. Im Folgenden soll aufgezeigt werden, wie sich das Substitutionsmuster an Nitron und Alkin auf die Bildung beider Konstitutionsisomere auswirkt. Desweiteren soll der Effekt verschiedener Metallsalze auf die Regioisomerenbildung erörtert werden.

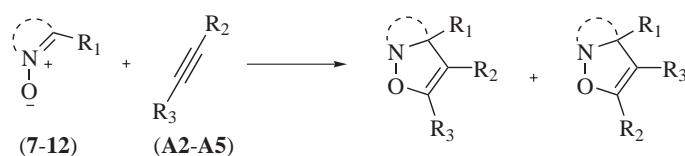


Abbildung 1.20: Regioselektivitäten der thermischen Cycloaddition

Tabelle 1.6: thermisches Regioisomerenverhältnis

Eintrag	Nitron	Alkin	(4-Isoxazolin : 5-Isoxazolin) ^a [%]
1	8	A5	0:100 (13)
2	10	A5	0:100 (15)
3	11	A5	0:100 (16)
4	12	A5	0:100 (17)
5	11	A2	53:47 (25a)(25b)
6	7	A2	88:12 (23a)(23b)
7	8	A2	85:15 (22a)(22b)
8	10	A2	100:0 (24)
9	7	A4	100:0 (18)
10	8	A4	100:0 (19)
11	9	A4	100:0 (20)
12	11	A4	100:0 (21)
13	7	A3	100:0 (27)
14	8	A3	100:0 (26)
15	9	A3	100:0 (28)
16	10	A3	100:0 (29)
17	11	A3	100:0 (30)
18	12	A3	100:0 (31)

Das Regioisomerenverhältnis wurde ¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt.

In Tabelle 1.6 finden sich zusammengefasst die Regioisomerenverhältnisse der erfolgten Cycloadditionen. Hieraus kann entnommen werden, daß sämtliche Umsetzungen die zuvor beschriebene Tendenz erfüllen, daß elektronenarme Alkine vorzugsweise 4-Isoxazoline ergeben, während Phenylacetylen die erwarteten 5-Isoxazoline generiert. Als interessant erwies sich jedoch der Einsatz von Propiolsäureethylester. Hier konnte je nach Wahl des Nitrons eine mehr oder weniger ausgeprägte Regiodifferenzierung beobachtet werden. So ergibt die Verwendung von Nitron **10** das entsprechende 4-Isoxazolin **24** als alleiniges Regioisomer, während bei den Umsetzungen mit den Nitronen **7**, **8** und **11** die Bildung beider Konstitutionsisomere **23** (90:10), **22** (85:15) und **25** (53:47) beobachtet werden konnte. Auch bei der Wahl des Estersubstituierten Alkins kann ein klarer Trend beobachtet werden. Je sterisch anspruchsvoller der zweite Substituent ist, umso eindeutiger wird die Regioselektivität (R = H ≪ Me = Ph). Verwendet man Lewisäuren bei der Synthese der entsprechenden Isoxazoline sollte neben dem aktivierenden Effekt auch ein Einfluß auf die Regioselektivität zu beobachten sein. Dieser Einfluß sollte zum einen durch eine Koordination beider Reaktionszentren

26 Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse

an die Lewisäure (Abbildung 1.18) und zum anderen durch einen elektronischen Einfluß hervorgerufen werden und einen weiteren Hinweis eines Metallsalzeffektes auf die Reaktion liefern.

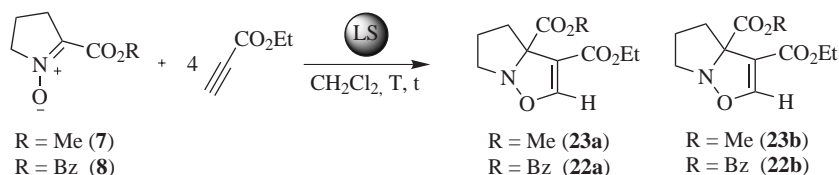


Abbildung 1.21: Einfluß der Lewisäure auf die Regioselektivität

Tabelle 1.7: Einfluß der Lewisäure auf das Regioisomerenverhältnis

Eintrag	Nitron	Lewisäure	(4-Isoxazolin : 5-Isoxazolin) ^a [%]
1	7	-	88:12
2	7	MgI ₂ +I ₂	80:20
3	7	Yb(OTf) ₃	91:9
4	7	Eu(OTf) ₃	92:8
5	7	Sc(OTf) ₃	93:7
6	7	AlCl ₃	93:7
7	7	TiCl ₄	87:13
8	8	-	85:15
9	8	MgI ₂ *I ₂	87:13
10	8	Yb(OTf) ₃	90:10
11	8	Eu(OTf) ₃	91:9
12	8	Mg(OTf) ₂	91:9

Das Regioisomerenverhältnis wurde ¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt.

So konnte bei sämtlichen lewisäurekatalysierten Cycloadditionen, wenn auch gering, ein Einfluß auf die Regioselektivität beobachtet werden. Den negativsten Einfluß auf die Regioselektivität bei den Umsetzungen mit dem Nitron **7** konnte bei Verwendung von MgI₂+I₂ beobachtet werden (Tabelle 1.7, Eintrag 2). Es sei hier angemerkt, daß dieses Lewisäuresystem auch den größten positiven Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hatte (Tabelle 1.5, Eintrag 6). Den positivsten Einfluß auf einen Regioisomerenüberschuß konnte mittels Sc(OTf)₃ (Tabelle 1.7, Eintrag 5) erzielt werden, wobei diese Regioisomerenverhältnisse vergleichbar mit denen der restlichen Lewisäuren ist.

1.3.2 Asymmetrische Synthese von Isoxazolinen mit monofunktionellen Alkinen

Es besteht ein großes Interesse an der Entwicklung geeigneter Katalysator-Systeme für die stereoselektive Darstellung von Isoxazolinen. Über enantioselective Umsetzungen von Nitronen mit Alkinen findet sich bis dato kein Hinweis in der Literatur, der solchige erfolgreich beschreibt. Es sei angemerkt, daß bis vor kurzem ein vergleichbarer Trend bei der enantioselectiven Diels-Alder-Reaktion zu verzeichnen war, da dort erst in den letzten Jahren effiziente Metallsalz/Ligand-Kombinationen einen Zugang zu optisch reinen Cycloaddukten mit Alkinen eröffneten [60]. Bei der stereoselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Nitronen konzentrierten sich vergangene Arbeiten hauptsächlich auf den Einsatz von Alkenyloxyloxazolidinonen mit acyclischen Nitronen unter Verwendung von z.B. chiralen Titan- [61, 62], Magnesium- [65] und Ytterbiumsalzen [63, 64, 92]. Neuerdings finden sich in der Literatur auch zunehmend Beispiele bei denen auch monofunktionalisierte α, β -ungesättigte Alkene enantioselectiv unter Zuhilfenahme von chiralen Eisen- [66, 67], Ruthenium- [66, 67], Nickel-, Zink-, Magnesium- [97] und Kobaltverbindungen [67–69] mit Nitronen cyclisiert wurden. Aufbauend auf diesen Arbeiten galt es mit den katalytischen Systemen, die auch schon bei der Lewisäurekatalyse eine positive Reaktion ergaben, eine asymmetrische Reaktionsführung zu erproben (Abbildung 1.22).

Hierzu wurde analog zur Lewisäurekatalyse (Abschnitt 1.3) ein konstanter Ansatz mit 4 Äquiv. Propiolsäureethylester und 20 mol% Lewisäure bezüglich des Nitrons in Anwesenheit von 20 mol% eines chiralen Liganden (Abbildung 1.23) in CH_2Cl_2 gewählt. Desweiteren wurden die Reaktionstemperaturen von Raumtemperatur bis -20°C variiert, da bei tiefen Temperaturen der höchste Enantiomerenüberschuß zu erwarten war.

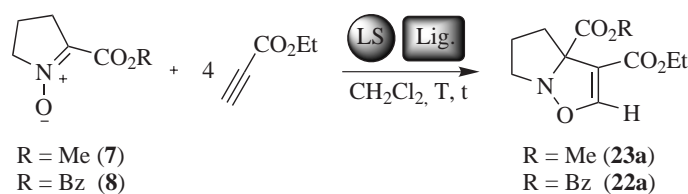


Abbildung 1.22: Enantioselective 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Propiolsäureethylester

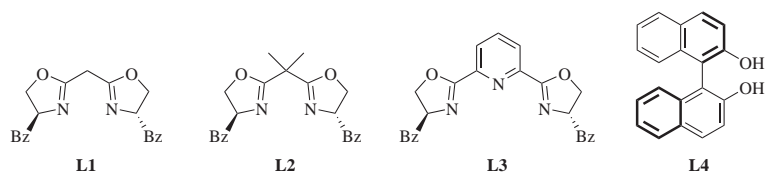


Abbildung 1.23: Eingesetzte Liganden

Tabelle 1.8: Asymmetrische Cycloadditionen mit Propiolsäureethylester

Eintrag	Nitron	LS	Ligand	T	t	Umsatz [%] ^a	ee [%] ^b
1	7	MgI ₂ +I ₂	L1	RT	16h	100	0
2	7	Yb(OTf) ₃	L1	RT	16h	100	0
3	7	MgI ₂ +I ₂	L1	-20	5d	kaum	0
4	7	MgI ₂ +I ₂	L2	-20	5d	kaum	0
5	7	MgI ₂ +I ₂	L3	-20	5d	kaum	0
6	7	Mg(OTf) ₂	L3	-20	5d	kaum	0
7	7	Mg(ClO ₄) ₂	L3	-20	5d	kaum	9
8	7	Cu(OTf) ₂	L3	-20	5d	0	-
9	7	Zn(OTf) ₂	L3	-20	5d	0	-
10	7	Sc(OTf) ₃	L3	-20	5d	kaum	11
11	7	Yb(OTf) ₃	L1	-20	5d	kaum	0
12	7	Yb(OTf) ₃	L2	-20	5d	kaum	5
13	7	Eu(OTf) ₃	L3	-20	5d	kaum	13
14	7	Sc(OTf) ₃	L3	-20	5d	kaum	11
15	7	Eu(TFC) _e	-	-20	5d	kaum	15
16	8	AlMe ₃	L4	-30	5d	kaum	10
17	8	Yb(OTf) ₃	L3	-40	5d	0	-
18	8	Eu(OTf) ₃	L3	-40	5d	0	-
19	8	Cu(OTf) ₃	L3	-40	5d	0	-
20	8	AlMe ₃	L4	-40	5d	0	-
21	8	BH ₃	L4	-40	5d	0	-
22	8	BH ₃	2 Äquiv. L4	-40	5d	0	-
23	8	Eu(HFC)	-	-40	5d	0	-
24	8	Eu(TFC) _e	-	-40	5d	0	-
25	8	Eu(TFC) _m	-	-40	5d	0	-

^a Umsatz wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, ^b Die Enantioselektivität wurde mit Ausnahme der Einträge 1 und 2 mittels chiraler HPLC bestimmt

Wie aus den Ergebnissen der Tabelle 1.8 (Einträge 1 und 2) zu entnehmen ist, konnte bei keiner Reaktion bei Raumtemperatur und nicht unerwartet, trotz vollständigem Umsatz, ein Enantiomerenüberschuß beobachtet werden (bestimmt mittels NMR-Shift-Reagentien³ und dem vinyllischen Proton als Sonde der aufgereinigten Verbindungen).

Daraufhin wurde eine analoge Reaktionsführung erprobt, bei der jedoch die Reaktionstemperatur auf -20°C gesetzt wurde, da bei dieser Temperatur die Reaktion so langsam verlief, daß hier der höchstmögliche Enantiomerenüberschuß zu erwarten war. Bei dieser Reaktionstemperatur konnte zwar bei jeder Reaktionsführung nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet werden, jedoch konnte hier erstmalig ein, wenn auch geringer Enantiomerenüberschuß festgestellt werden (bestimmt mittels chiraler HPLC). Bemerkenswert ist aus den Daten, daß z.B. bei den Mg(II) -Salzen ein Trend hinsichtlich der Koordinationsfähigkeit des Gegenions eine Steigerung der asymmetrischen Induktion zu beobachten ist. So steigt die Stereoselektivität der Cycloaddition beim MgI_2 und Mg(OTf)_2 von 0% ee auf 9% ee beim $\text{Mg(ClO}_4)_2$. Dieser Trend läßt sich so deuten, daß das Perchloration als schlechtester Ligand am schwächsten an das Metallzentrum koordiniert ist. Demzufolge steigt die Koordinationsfähigkeit des chiralen Metallsalzes an die Carbonylfunktion. Ähnliche Selektivitäten weisen die Triflatsalze von Scandium (11% ee), Europium (13% ee) und Ytterbium (5% ee) und der Binolkomplex des Aluminiums (10% ee) auf. Bemerkenswert ist auch, daß sämtliche Versuche mit dem methylenverbrückten Bisoxazolin-Liganden **L1** entweder gar keinen Umsatz erbrachten: Cu(OTf)_2 und Zn(OTf)_2 , oder wie im Falle des $\text{MgI}_2 + \text{I}_2$ und Yb(OTf)_3 keine asymmetrische Induktion erbrachten (0% ee), während bei dem pyBox-Liganden **L3** mit Yb(OTf)_3 eine bemerkenswerte Steigerung von 0% zu 5% ee zu verzeichnen war. Der höchste Enantiomerenüberschuß, wenn auch immer noch nicht zufriedenstellend, konnte beim Einsatz von Eu(TFC)_e beobachtet werden (ee = 15%).

Zuletzt wurde dann eine Reaktionsführung mit dem Nitron **8**, dem besten Liganden (pyBox-Ligand **L3**), den besten Metallsalzen, den Komplexen mit dem höchsten Enantiomerenüberschüssen (Eu-Campher-Komplexe) und den Binol-Komplexen des Aluminiums und des Bors erprobt. Es wurde anfangs die Reaktion bei -40°C in Dichlormethan geführt und 5d gerührt. Jedoch konnte bei dieser Temperatur kein Umsatz beobachtet werden, so daß anschließend die Reaktionslösungen auf -10°C erwärmt wurden, jedoch ohne positiven Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

³Die Ermittlung der Enantiomerenüberschüsse mittels NMR-Shift-Reagentien erfolgte über die aufgereinigten Substanzen gelöst in CDCl_3 und portionsweiser Zugabe eines chiralen enantiomerenreinen Eu-Salzes (Eu(TFC)_m), in der Menge, bis die erwünschten Protonsignale sich aufspalten. Anschließende Bestimmung des Integrationsverhältnisses ergibt das Enantiomerenverhältnis.

1.3.3 Vorgehensweise zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC

Zunächst wird die Cycloaddition thermisch ohne chirale Zusätze durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung der erwünschten Produkte (Bedingungen siehe Einzelvorschriften im experimentellen Teil) kann somit ein Versuch der chromatographischen Auftrennung der Enantiomere durchgeführt werden. Als Säulen dienen hierzu feste Phasen, die mit einem chiralen enantiomerenreinen Polymer (i.d.R. auf Zuckerbasis) beladen sind. Nach erfolgreicher Auftrennung der beiden Enantiomere kann dann der Enantiomerenüberschuß der asymmetrisch geführten Reaktionen verfolgt werden. Es bietet sich an, eine HPLC-Anlage mit Dioden-Array-Detektor zu verwenden, da hier im Zweifelsfall durch Vergleich der UV-Spektren eine eindeutige Zuordnung der Enantiomere gewährleistet ist (Enantiomere ergeben das gleiche UV-Spektrum). Erwähnenswert sei hier, daß eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses anhand der aufgereinigten Verbindung erfolgen sollte, da ansonsten eine Korrelation zwischen dem berechnetem Integrationsverhältnis und dem tatsächlichen Enantiomerenüberschuß nicht gewährleistet ist.

Tabelle 1.9: Übersicht der Bedingungen und Retentionszeiten der Enantiomerenauftrennung mittels chiraler HPLC

Isoxazolin	chirale Säule	Laufmittel [1ml/min]	Retentionszeit [min]
22	Chiralcel® OD-H	Hexan:Isopropanol 90:10 isochratisch	14 und 18
23	Chiralcel® OD-H	Hexan:Isopropanol 90:10 zu 10:90 ^a	18 und 20
41	Chiralcel® OD-H	Hexan:Isopropanol 90:10 isochratisch	40 und 70
42	Chiralcel® OD-H	Hexan:Isopropanol 82:18 isochratisch	12 und 17
45	Chiralcel® OD-H	Hexan:Isopropanol 85:15 isochratisch	38 und 55
46	Chiralcel® OD-H	Hexan:Isopropanol 95:05 isochratisch	45 und 50
47	Chiralcel® OD-H	Hexan:Isopropanol 80:20 isochratisch	16 und 19

^a Gradient über 60 min.

1.4 Lewissäure-katalysierte [3+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf

Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf wie z.B. bei der Diels-Alder-Reaktion sind schon vielfach beschrieben worden [70]. Ausgangspunkt ist ein elektronenarmes Dien und ein entsprechendes elektronenreiches Dienophil, so daß bei geeigneter energetischer Lage der Grenzorbitale diese electrocyclischen Reaktionen auch bei moderaten Reaktionsbedingungen ablaufen. In den letzten Jahren finden sich zunehmend auch Beispiele in der Literatur, bei denen eine analoge Reaktivität bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Nitronen an Alkene beobachtet und durch Lewissäuren erfolgreich katalysiert wurde. So berichtete Jørgensen über den Einsatz von Cu(II)- und Zn(II)-Bisoxazolin-Komplexen [71, 166] und Aluminium-Binol-Komplexen [77] bei enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloadditionen von elektronenarmen Nitronen mit elektronenreichen Alkenen [3]. Ebenso katalysiert Et_2Zn in Anwesenheit von (*R,R*)-DIPT und EtZnCl die enantioselektive Bildung des Cycloadduktes aus Nitron und Allylalkohol [72], so wie auch chirale Oxazaborolidine die asymmetrische Cyclisierung von Diphenylnitron an Ketenacetale [73–76], mit zum Teil exzellenten Enantiomerenüberschüssen vermitteln. In allen Fällen wurde eine Koordination der entsprechenden Lewissäure an das Nitron als aktiver Komplex postuliert. Erneut findet sich jedoch in der Literatur kein Hinweis darüber, ob eine analoge Umsetzung mit Alkinen erfolgreich durchgeführt worden ist. Wendet man diese Arbeitshypothese nun auf die Darstellung der entsprechenden Isoxazoline an, wäre eine lewissäurekatalysierte Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf ebenfalls denkbar. Hierbei sollte die Koordination der Lewissäure an das Nitron eine Absenkung der HOMO-Energie bewirken, so daß die energetische Angleichung der Grenzorbitale eine Verringerung der Aktivierungsenergie zur Folge haben sollte (Abbildung 1.24, links).

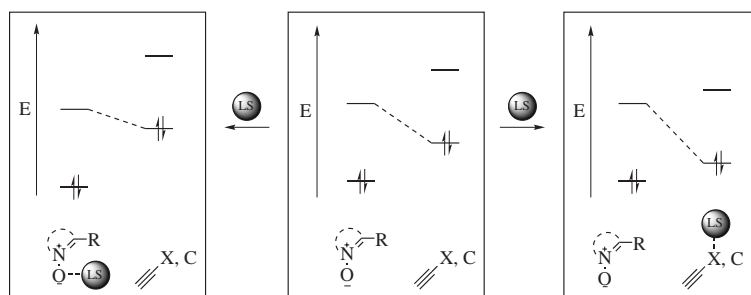


Abbildung 1.24: Grenzorbitalbetrachtung der katalysierten Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf

32 Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse

In der Hoffnung, daß sich bei der Koordination einer chiralen Lewissäure an das Nitron zum einen eine Aktivierung und zum anderen, bei einer enantioselektiven Reaktionsführung, auch eine stärker ausgeprägte Stereodifferenzierung ergäbe, wurde zunächst ein Lewissäure und Alkinscreening durchgeführt um geeignete Alkin-Nitron-Metallsalz-Kombinationen zu finden, welche sich für eine spätere asymmetrische Reaktionsführung eignen würden. Eine erhöhte faciale Differenzierung (im Vergleich zu Abschnitt 1.3.2) wäre insofern zu erwarten, als daß die chirale Lewissäure sich bei einer Koordination an die Nitronfunktionalität näher am reaktiven Zentrum befände (Abbildung 1.25, links), als es der Fall bei einer Koordination an die Carbonylfunktion eines Propiolsäureesters wäre (Abbildung 1.25, rechts).

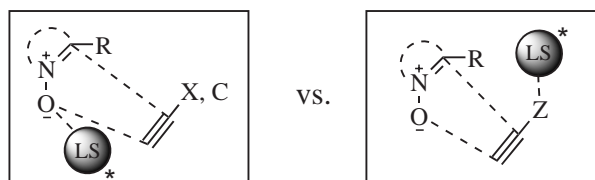


Abbildung 1.25: Qualitativer Vergleich der asymmetrischen Induktion bei einer Cycloaddition mit inversem und normalem Elektronenbedarf.

Angeichts dieser These wurde die lewissäurekatalysierte Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf mit verschiedenen Alkinen erprobt. Es wurde ein konstanter Ansatz mit 4 Äquiv. Alkin und 20 mol% Lewissäure bezüglich des Nitrons eingesetzt. Desweiteren wurden Lösungsmittel und Reaktionstemperatur variiert (Abbildung 1.26).

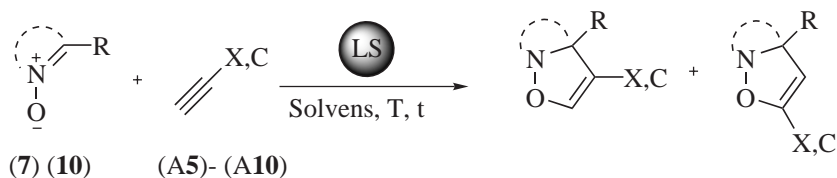


Abbildung 1.26: Lewissäurekatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf.

Tabelle 1.10: Versuche zur Katalyse der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf.

Eintrag	Nitron	Alkin	LS	Solvens	T [°C]	Ausbeute [%]
1	7	A5	MgI ₂ /I ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
2	7	A5	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
3	7	A5	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
4	7	A5	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
5	7	A5	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
6	7	A10	MgI ₂ /I ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	Zersetzung
7	7	A10	MgBr ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	Zersetzung
8	7	A10	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	Zersetzung
9	7	A10	Mg(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
9	7	A10	Mg(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	40	Zersetzung
10	7	A10	Mg(OTf) ₂	Toluol	100	Zersetzung
11	7	A10	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
12	7	A10	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	40	Zersetzung
13	7	A10	Yb(OTf) ₃	Toluol	100	Zersetzung
14	7	A10	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
15	7	A10	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	40	Zersetzung
16	7	A10	Cu(OTf) ₂	Toluol	100	Zersetzung
17	7	A10	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	40	kein Umsatz
18	7	A10	ZnBr ₂	THF	60	Zersetzung
19	7	A10	ZnBr ₂	C ₂ H ₄ Cl ₂	100	Zersetzung
20	7	A7	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
21	7	A7	Cu(OTf) ₂	THF	60	Zersetzung
22	7	A7	MgBr ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
23	7	A7	MgBr ₂	THF	60	Zersetzung
24	7	A7	Mg(ClO ₄) ₂	C ₂ H ₄ Cl ₂	100	Zersetzung
25	7	A7	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
26	7	A7	Yb(OTf) ₃	THF	60	Zersetzung
27	7	A7	Yb(OTf) ₃	C ₂ H ₄ Cl ₂	100	Zersetzung
28	7	A8	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	RT	Zersetzung
29	7	A8	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
30	7	A8	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	Zersetzung
31	7	A6	MgI ₂ +I ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
32	7	A6	MgI ₂ +I ₂	CH ₂ Cl ₂	40	Zersetzung
33	7	A6	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
34	7	A6	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	40	Zersetzung

Eintrag	Nitron	Alkin	LS	Solvens	T [°C]	Ausbeute [%]
35	7	A6	Zn(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
36	7	A6	Zn(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	40	Zersetzung
37	7	A9	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	kein Umsatz
38	7	A9	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	40	Zersetzung
39	10	A9	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	-10 bis RT	kein Umsatz
40	10	A9	Eu(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	-10 bis RT	kein Umsatz
41	10	A9	Mg(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	-10 bis RT	kein Umsatz
42	10	A9	Mg(ClO ₄) ₂	CH ₂ Cl ₂	-10 bis RT	kein Umsatz

Wie aus Tabelle 1.10 zu entnehmen ist, trat bei keiner der Reaktionsführungen die erwünschte Produktbildung auf. Grund ist wahrscheinlich ein nicht ausreichend aktivierender Effekt der Lewissäure bei diesen Systemen. Hierdurch würde die Aktivierungsenergie der Cycloaddition nicht unter den Temperaturbereich gesenkt, bei dem die thermische Stabilität des Nitrons gewährleistet ist, so daß bei allen Umsetzungen mit Nitron **7** lediglich auf Zersetzung des Nitrons geschlossen werden konnte (Abbildung 1.10).

1.5 Versuch der Dreifachbindungs-Aktivierung unfunktionalisierter Alkine

Angesichts dieser Ergebnisse wurde eine andere Herangehensweise für die Aktivierung von elektronenreichen unfunktionalisierten Alkinen gewählt. Hierzu wurden jetzt Metallsalze eingesetzt, welche über die Fähigkeit verfügen, das Alkin durch direkte Koordination der Dreifachbindung zu aktivieren. In der Literatur finden sich einige Beispiele von Metallen, die eine Affinität zu Dreifachbindungen aufweisen und diese durch Koordination aktivieren. So wurden z.B. Metalle der 7-12 Nebengruppe verwendet [179], um die intramolekulare Hydraminierung von Alkinen zu bewerkstelligen. Vor allem Nickel [181], Palladium [183] und Gold [182] haben sich diesbezüglich bewährt, da diese Metalle auch in katalytischen Mengen eingesetzt werden können [180]. Aus stereochemischer Sicht würde sich die Lewissäure erneut sehr nahe am reagierenden Zentrum befinden, so daß auch hier, bei asymmetrischer Reaktionsführung, eine maximale asymmetrische Induktion zu erwarten ist.

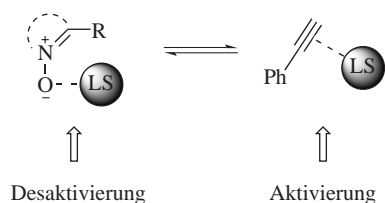


Abbildung 1.27: Arbeitshypothese zur Dreifachbindungs-Aktivierung unfunktionalisierter Alkine

In ersten Versuchen wurde eine Reaktionsführung mit dem elektronenreichsten Nitron **10** und Phenylacetylen in Anwesenheit verschiedener Metallsalze erprobt. Das Tetrahydroisochinolin-*N*-Oxid stellte für diese Ansätze die beste Wahl dar, da sich hier am ehesten die erwünschte $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}\text{-LUMO}_{\text{Alkin}}$ -Wechselwirkung ausbilden sollte.

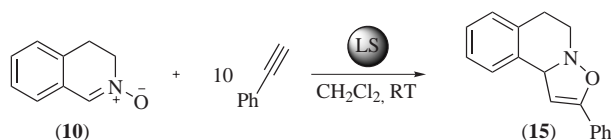


Abbildung 1.28: Versuche der Alkinaktivierung

Tabelle 1.11: Versuche der Alkinaktivierung

Eintrag	Lewisäure	T [°C]	t	Umsatz [%]
1	-	RT	-	
2	AgBF ₄	RT	6d	Inhibierung
3	Pd(PPh ₃) ₄	RT	6d	Inhibierung
4	Pd(OAc) ₂	RT	6d	Inhibierung
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	RT	6d	Inhibierung
6	Pd(PPh ₃) ₄ Cl ₂ /AgBF ₄	RT	6d	Inhibierung

Die Experimente ergaben, daß bei diesen Katalysen eine Inhibierung der Reaktion zu beobachten war, d.h. die Umsetzung in Abwesenheit eines Metallsalzes verlief schneller als die angeblich katalysierte. Diese Beobachtung kann darauf zurückgeführt werden, daß die erwünschte Koordination der Lewisäure an das Alkin nicht erfolgt und eine Koordination am Nitron die Reaktion, durch Absenkung dessen HOMO-Orbitalenergie verlangsamt.

1.6 Liegt das Problem der mangelhaften asymmetrischen Induktion an der Koordination der Lewisäure?

Zum einen kann die mangelhafte asymmetrische Induktion bei der Cycloaddition mit monofunktionellen Alkinen (Abschnitt 1.3.2) intrinsisch sein, d.h., die Geometrie des diastereotopen Übergangszustandes eine faciale Differenzierung der Nitron-Funktionalität nicht genügend betont. Zum anderen kann das Problem jedoch bei der Koordinationsmöglichkeiten der Lewisäure liegen. Es besteht, wie gesagt, die Möglichkeit der Koordination der Lewisäure an das Alkin oder auch die kompetitive, nicht erwünschte Komplexierung des Nitrons. Bei einer Gleichgewichtslage, die eine Koordination an das Nitron bevorzugt, würde schließlich die nicht katalysierte, racemisch ablaufende Reaktion energetisch günstiger erscheinen, womit eine enantioselektive Reaktion nicht zu erwarten sein sollte. Wie aus den Ergebnissen der Abschnitte 1.3 bis 1.5 zu entnehmen ist, erfolgte bei Verwendung von elektronenarmen, monofunktionellen Alkinen (Propiolsäureester) eine leichte Aktivierung der Cycloaddition und bei unfunktionalisierten Alkinen (Phenylacetylen) mittels Lewisäuren eine Inhibierung der Cycloaddition. Diese Tatsache spricht für die kompetitiven Koordinationsmöglichkeiten der Lewisäure an beide Reaktanten.

1.6.1 Bifunktionelle Alkine

Bifunktionelle Bausteine genießen eine lange Tradition in der asymmetrischen Synthese [78, 79]. So wurden sie schon bei einer Vielzahl von verschiedenen Reaktionen wie z.B. Alkenoxyloxazolidinonen für die lewisäurekatalysierte enantio- und diastereoselektive Alkylierung [80], Acylierung [81], Aldol-Kondensation [82] oder auch Diels-Alder-Reaktionen [82], erfolgreich beschrieben. Neuerdings finden sich zunehmend auch Arbeiten über stereoselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen von Nitronen an diese Dipolarophile. Die erste Studie zur stereoselektiven dipolaren Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf stammt aus dem Jahre 1994, bei der über den Einfluß von verschiedenen TiCl_2 -Taddolkomplexen auf die Stereoselektivität der Cycloaddition berichtet wurde [86]. Hierbei wurden die entsprechenden Cycloaddukte mit z.T. exzellenten Enantiomerenüberschüssen dargestellt. Mittlerweile wurde in einer Vielzahl von Publikationen diese Arbeitsweise auf weitere chirale Lewisäuren übertragen, so daß heutzutage sehr hohe Stereoselektivitäten mit z.B. chiralen Nickel [87–89], Pd(Binap) [90, 91] und chiralen Lanthanoid- [92–94] Komplexen erreicht werden können. Neuste Entwicklungen finden sich zudem in der Ligandenoptimierung [95–99].

Dementsprechend sollten Alkine synthetisiert werden, welche über eine derartige 1,3-Funktionalität verfügen, um diese in die asymmetrischen 1,3-dipolare Cycloadditionen zur Darstellung optisch reiner Isoxazoline einzubringen. Grundgedanke war zum einen, ein eventuell vorhandenes ungünstiges Koordinationsgleichgewicht auf die Seite des bei der Cycloaddition aktiveren Alkin-Lewisäurekomplexes zu verschieben (Abbildung 1.29). Zum anderen sollte die chelatisierende Koordination zu einem geometrisch fixierteren Alkin-Metallkomplex führen und so eine erhöhte Stereodifferenzierung bewirken (Abbildung 1.29).

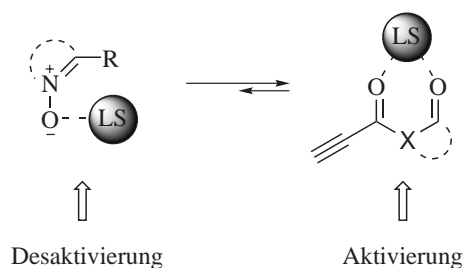


Abbildung 1.29: Arbeitshypothese für bifunktionelle Alkine

Hierzu standen u.a. wegen ihres vermeintlich leichten Zuganges vor allem sulfinyl-,⁴ sulfonyl- und oxazolidinonsubstituierte Alkine im Blickpunkt. Einige Beispiele sind im unteren Schema aufgezeigt (Abbildung 1.30).

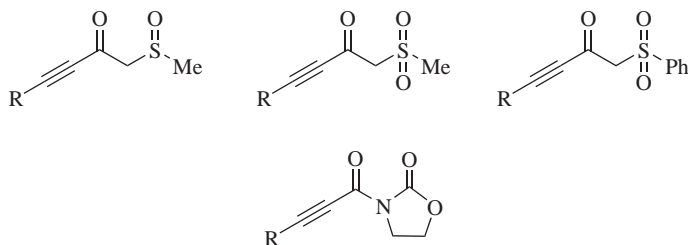


Abbildung 1.30: Beispiele für bifunktionelle Alkine

1.6.2 Synthese der bifunktionellen Sulfinyl- und Sulfonylbau- steine

Zur Darstellung der sulfinyl- und sulfonylsubstituierten Alkinketone wurde eine Syntheseroute gewählt, bei der über eine aldolartige Umsetzung zunächst das

⁴Das sulfinylsubstituierte Alkinon wurde nur der Vollständigkeit halber hinzugezogen, da es sich hier um ein chirales Alkinon handelt. Für eine enantioselektive Darstellung wurde dieser Baustein nicht in Betracht gezogen, da es sich hier um eine diastereoselektive Reaktion handeln würde.

entsprechende Alkinol synthetisiert wird, um anschließend die Hydroxy- in die entsprechenden Ketonfunktion oxidativ zu überführen (Abbildung 1.34) [83]. Als Aldehydkomponente wurde der Phenylpropargylaldehyd herangezogen, da aufgrund der Acidität der acetylenischen Protonen beim Propargylaldehyd eine Deprotonierung durch die stark Base zu erwarten war. Als S-O-haltiges Substrat wurde zunächst das DMSO, anschließend das Dimethylsulfon und aus Gründen, die sich bei der Oxidation zum Keton ergaben, das Methylphenylsulfon gewählt. Die Wahl der Base sollte so ausfallen, daß eine zur Aldolkondensation analoge Reaktion zu vermeiden war. Hierzu bieten sich vor allem Lithiumorganyle an, da hier keine Protonierung des entstehenden Alkohols stattfindet und daher auch keine nachfolgende Kondensation erfolgen kann. Standardgemäß wurde zunächst das Sulfon, gelöst in wasserfreiem THF bei tiefen Temperaturen mit unterschiedlichen Äquivalenten einer starken Base deprotoniert, anschließend mit dem Aldehyd versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt (Abbildung 1.31, Tabelle 1.12).

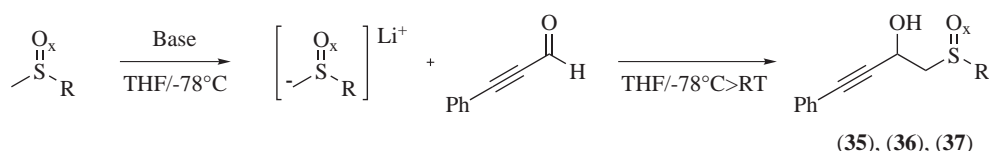


Abbildung 1.31: Synthese der bifunktionellen Sulfinyl- und Sulfonylalkinolbausteine, X = 1 (Sulfinyl) und X = 2 (Sulfonyl).

Tabelle 1.12: Synthese der bifunktionellen Sulfinyl- und Sulfonylalkinolbausteine

Eintrag	Sulfon	Base	Ausbeute [%]
1	DMSO	1.1 <i>n</i> -BuLi	54 (35)
2	DMSO	2.2 LDA	20
3	Dimethylsulfon	1.1 <i>n</i> -BuLi	62 (36)
4	Dimethylsulfon	2.2 LDA	20
5	Phenylmethylsulfon	1.1 <i>n</i> -BuLi	45 (37)
6	Phenylmethylsulfon	2.2 <i>n</i> -BuLi	62(37b)
7	Phenylmethylsulfon	2.2 <i>t</i> -BuLi	54(37c)
8	Phenylmethylsulfon	LiHMDS	0
9	Phenylmethylsulfon	2.2 LDA	56 (37) ^a
10	Phenylmethylsulfon	2.2 LDA	76 (37) ^b
11	Phenylmethylsulfon	2.2 LDA	87 (37) ^c

Reaktionsführung mit ^a = 1.1 Äquiv., ^b = 1.3 Äquiv., ^c = 1.5 Äquiv. Phenylmethylsulfon.

Bei einer Reaktionsführung mit 1.1 Äquiv. *n*-BuLi konnte bei keiner der Reaktionen ein vollständiger Umsatz erzielt werden (Abbildung 1.32, Tabelle 1.12 Einträge 1, 3 und 5). Erschwerend kam hinzu, daß die Sulfonfunktionalität maßgeblich das säulenchromatographische Laufverhalten der Verbindungen bestimmt, so daß hier Einbußen in den Ausbeuten bzw. der Reinheit des Produktes zu verzeichnen waren (Tabelle 1.12). Zur diesbezüglichen Optimierung der Reaktion, wurde zunächst eine Durchführung mit 2.2. Äquiv. *n*-BuLi gewählt (Abbildung 1.32, Eintrag 6), um so unvollständige Deprotonierung zu vermeiden. Jedoch konnte hier eine ungünstige Kinetik beobachtet werden, bei der das überschüssige Metallorganyl schneller an die Aldehydfunktion als das erwünschte Enolatanalogon addiert, so daß nur das butylsubstituierte Alkinol **37b** isoliert werden konnte (Abbildung 1.32, Tabelle 1.12, Eintrag 6). Aufgrund dieser Tatsache galt es die 2.2 Äquiv. Base beizubehalten, jedoch den sterischen Anspruch der metallorganischen Spezies so zu erhöhen (Verwenden von 2.2. Äquiv. *t*-BuLi, Abbildung 1.32, Tabelle 1.12 Eintrag 7), so daß diese unerwünschte Nebenreaktion unterdrückt werden sollte. Jedoch konnte auch hier kein positiver Einfluß auf die Produktbildung beobachtet werden (Abbildung 1.32, Tabelle 1.12, **37c**). Als erfolgsversprechende Alternative erwies sich der Einsatz einer nicht nucleophilen Base wie LiHMDS oder LDA (Abbildung 1.32, Tabelle 1.12 Einträge 8-11). Bei einer Reaktionsführung mit 2.2 Äquiv. LDA und Variation der Aldehydäquivalente [1.1 Äquiv. (Eintrag 9), 1.3 Äquiv. (Eintrag 10) und 1.5 Äquiv. (Eintrag 11)] konnte dann schließlich die Reaktion hinsichtlich vollständigen Umsatzes optimiert werden und der entsprechende Alkohol **37** in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 1.12). Es sei angemerkt, daß diese Reaktionsführung jedoch nicht auf alle Systeme übertragbar ist (Abbildung 1.32). Beim Versuch einer analogen Umsetzung mit Dimethylschwefelsubstraten wurde beobachtet, daß bei Zusatz von 2.2 Äquiv. LDA die Ausbeute geringer ausfiel (Tabelle 1.12, Einträge 2 und 4). Eine mögliche Erklärung würde eine Folgechemie des gebildeten Alkinols bieten. In Anwesenheit von überschüssigen LDA kommt es hier zu einem weiteren Deprotonierungsschritt an der C-H-aciden Methylgruppe. Gestützt wird diese Annahme dadurch, daß beim Einsatz von Methylphenylsulfon, mangels endständiger C-H-acider Stelle das entsprechende Alkinol in guten Ausbeuten isoliert werden konnte (Tabelle 1.12).

40 Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse

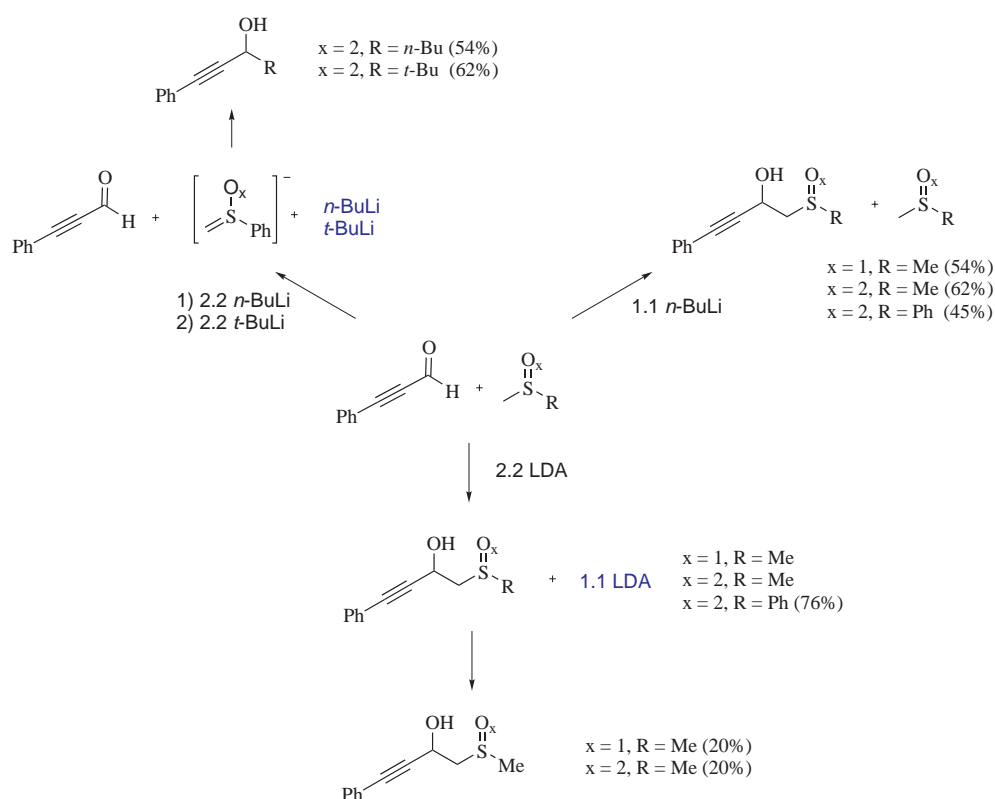


Abbildung 1.32: Einfluß der Art und Menge der Base auf die Ausbeute

Erwähnenswert ist, daß bei der Synthese des Alkinols, ausgehend von Dimethylsulfon, neben dem erwünschten Alkinol auch die Bildung von Verbindung **36b** beobachtet werden konnte, vermutlich bei der sauren Aufarbeitung (Abbildung 1.33). Mechanistisch ist diese Nebenreaktion so zu deuten, daß nach erfolgter Bildung des sulfonsubstituierten Alkinols die hohe CH-Acidität der endständigen Methylgruppe und das Vorhandensein von NH_4Cl ein tautomeres Gleichgewicht hervorruft, durch das dann ein nucleophiler Angriff im Sinne einer fünf-exo-dig-Cyclisierung an die Alkin-Einheit erfolgt.

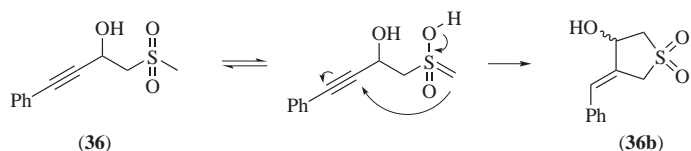


Abbildung 1.33: Nebenreaktion der Synthese der bifunktionellen Sulfonalkoholbausteine

Das 3-Methylen-tetrahydro-thiophen-1,1-dioxid **36b** entsteht in einer stereos-

elektiven Ringschlußreaktion (ee = 100% bezüglich Doppelbindungsgeometrie). Eine Aufarbeitung des Alkoholats mittels NaCl-Lsg. ergab keine Nebenproduktbildung, so daß vermutlich auf eine allgemeine Säurekatalyse zu schließen ist. Eine analoge Reaktivität konnte bei den anderen Bausteinen nicht beobachtet werden. Anscheinend reicht der Elektronenzug der Sulfoxyd-Funktionalität nicht aus, um ein analoges tautomeres Gleichgewicht hervorzurufen. Beim Einsatz von Methylphenylsulfon schließt sich, mangels C-H-acider Positionen diese Nebenreaktion aus.

Zur Darstellung der entsprechenden Keton-Bausteine (Abbildung 1.34) boten sich verschiedene Oxidationsmethoden an (Tabelle 1.13).

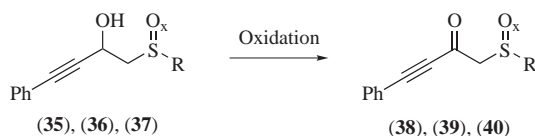
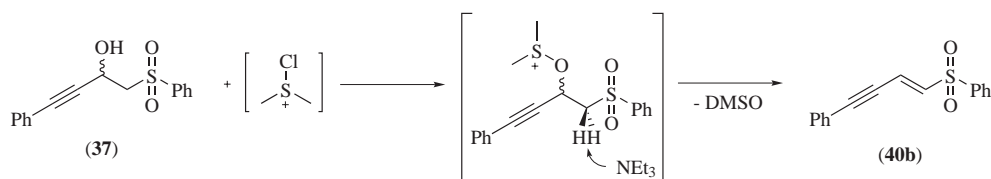


Abbildung 1.34: Darstellung der Sulfon- und Sulfinylalkinonbausteine

Tabelle 1.13: Darstellung der Sulfon- und Sulfinylalkinonbausteine

Eintrag	Hydroxysulfon	Oxidation [Lit.]	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	35	Jones [83]	RT	2h	Zersetzung
2	35	MnO ₂ [85]	RT	16h	8 (38)
3	36	Jones [83]	RT	2h	Zersetzung
4	36	MnO ₂ [85]	RT	16h	25 + 75 Edukt (39)
5	37	Jones [83]	RT	2h	18 (40)
6	37	Swern [84]	-78	t	83 (40b)
7	37	MnO ₂ [85]	RT	16h	76 (40)
8	37	MnO ₂ [85]	40	2h	verunreinigt (40)

Wie aus Tabelle 1.13 zu entnehmen, erbrachte die Jones Oxidation [83] mittels CrO₃/H₂SO₄ nur im Falle des phenylsubstituierten Sulfons die erwünschte Produktbildung (Tabelle 1.13), jedoch in so geringer Ausbeute, daß auf alternative Oxidationsmittel zurückgegriffen werden mußte. Als Alternative bietet sich zum einen die Swern-Oxidation [84] und zum anderen die Oxidation über MnO₂ [85] an. Beim Versuch der Swern-Oxidation ließ sich lediglich das ungesättigte, dehydratisierte Produkt **40b** isolieren (Tabelle 1.13, Eintrag 6, Abbildung 1.35).

Abbildung 1.35: Hauptreaktion der Swern-Oxidation von **37** zu **40b**

Wahrscheinlich kommt es durch das Triethylamin zu einer quantitativen *anti*-Eliminierung aufgrund einer Deprotonierung in α -Stellung zur Sulfongruppe aus dem stabileren *anti*-periplanaren Konformer (Abbildung 1.35). Anhand der Kopplungskonstante der vinylischen Protonen konnte das *trans*-Produkt (*trans*:*cis* = 100:0) eindeutig identifiziert werden.

Die besten Ergebnisse wurden mit MnO_2 als Oxidationsmittel erzielt (Tabelle 1.13). Dabei muß beachtet werden, dass der Alkohol vorher säulenchromatographisch aufgereinigt wurde. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur (8h), oder zur Beschleunigung (2h) in siedendem Dichlormethan durchgeführt werden. Empfehlenswert ist jedoch die Reaktionsführung bei Raumtemperatur, um eine saubere Produktbildung zu gewährleisten. Der entsprechende Ketonbaustein **40** konnte hier in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 1.13).

1.6.3 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem bifunktionellen Baustein **40**

Im nächsten Schritt wurde die [3+2]-Cycloaddition des synthetisierten Bausteines **40** mit den Nitronen **8** und **11** durchgeführt, um im Anschluß eine asymmetrische Reaktionsführung durchzuführen. Dabei wurden die Nitrone in CH_2Cl_2 gelöst mit zwei Äquivalenten Alkin versetzt und bei 40°C insgesamt 40 h refluxiert (Abbildung 1.36).

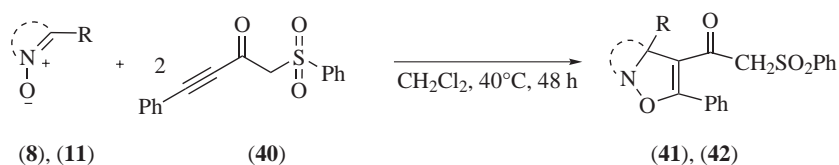
Abbildung 1.36: 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem bifunktionellen Baustein **40**

Tabelle 1.14: 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Sulfonbaustein **40**

Eintrag	Nitron	R	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	8	CO ₂ Bz	40	40	68 (41)
2	11	H	40	40	72 (42)

Beide Cyclisierungsprodukte konnten in einer regioselektiven Reaktion in guten Ausbeuten isoliert werden und die jeweiligen Enantiomere mittels chiraler HPLC erfolgreich getrennt werden (Tabelle 1.9).

1.6.4 Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem bifunktionellen Baustein **40**

Es sollte nun das synthetisierte bifunktionelle Alkin in einer asymmetrischen Darstellung des entsprechenden Isoxazolins erprobt werden (Abbildung 1.37). Hierzu wurde eine Reaktionsführung mit den Nitronen **8** und **11**, zwei Äquivalenten Alkin **40**, 20 mol% Lewissäure und 20 mol% eines chiralen Liganden (Abbildung 1.38) in wasserfreiem Dichlormethan gewählt und die Reaktion bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt (Abbildung 1.37).

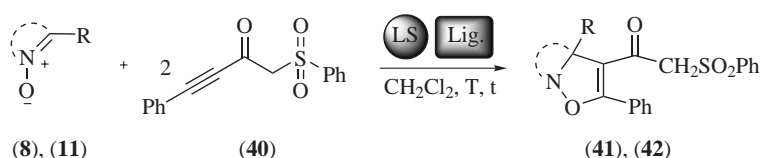
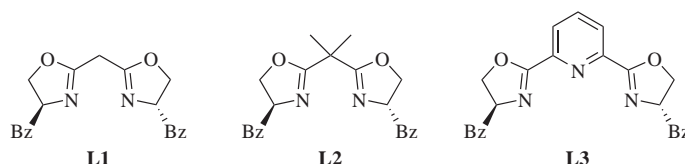

 Abbildung 1.37: Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Sulfonbaustein **40**


Abbildung 1.38: Eingesetzte Liganden

Tabelle 1.15: Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Sulfonbaustein
40

Eintrag	Nitron	LS	Ligand	T [°C]	t	Umsatz ^a [%]	ee [%] ^b
1	8	Cu(OTf) ₂	L2	RT	16h	100	-
2	8	Mg(OTf) ₂	L2	RT	16h	100	1
3	8	Cu(OTf) ₂	L3	RT	16h	100	-
4	8	Mg(OTf) ₂	L3	RT	16h	100	1
5	8	Eu(HFC)	-	RT	16h	100	4
6	8	Eu(TFC) _e	-	RT	16h	100	0
7	8	Eu(TFC) _m	-	RT	16h	100	0
8	8	Cu(OTf) ₂	L2	-20	5d	kaum	-
9	8	Sc(OTf) ₃	L2	-20	5d	kaum	1
10	8	Yb(OTf) ₃	L3	-20	5d	kaum	4
11	8	Eu(OTf) ₃	L2	-20	5d	kaum	2
12	8	Sc(OTf) ₃	L3	-20	5d	kaum	1
13	8	Yb(OTf) ₃	L2	-20	5d	kaum	12
14	8	Eu(OTf) ₃	L3	-20	5d	kaum	7
15	8	Cu(OTf) ₂	L3	-20	5d	kaum	-
16	8	Mg(OTf) ₂	L2	-20	5d	kaum	0
17	8	Mg(ClO ₄) ₂	L2	-20	5d	kaum	0
18	8	Eu(HFC)	-	-20	5d	kaum	10
19	8	Eu(TFC) _e	-	-20	5d	kaum	5
20	11	Cu(OTf) ₂	L2	-30	5d	100	-
21	11	Sc(OTf) ₃	L2	-30	5d	100	0
22	11	Yb(OTf) ₃	L2	-30	5d	100	0
23	11	Eu(OTf) ₃	L2	-30	5d	100	0
24	11	Cu(OTf) ₂	L3	-30	5d	100	-
25	11	Sc(OTf) ₃	L3	-30	5d	100	0
26	11	Yb(OTf) ₃	L3	-30	5d	100	0
27	11	Eu(OTf) ₃	L3	-30	5d	100	0
28	11	Eu(HFC)	-	-30	5d	100	6
29	11	Eu(TFC) _e	-	-30	5d	100	0
30	11	Eu(TFC) _m	-	-30	5d	100	0

^a Umsatz wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, ^b Die Enantioselektivität wurde anhand der aufgereinigten Produkte mittels chiraler HPLC bestimmt

Wie aus Tabelle 1.15 zu entnehmen ist, konnte bei allen Reaktionsführungen bei Raumtemperatur, außer bei Verwendung von Cu(II)-Salzen, dünn-schichtchromatographisch auf einen vollständigen Umsatz und Produktbildung geschlossen werden. Eine Enantiomerenauftrennung der aufgereinigten Substanzen mittels chiraler HPLC jedoch ergab bei keiner der Umsetzungen einen nennenswerten Enantiomerenüberschuß (Tabelle 1.15). Bei tieferen Reaktionstemperaturen (-30°C) konnte zwar bei Einsatz von Nitron **11** erneut auf vollständigen Umsatz geschlossen werden, jedoch kein positiver Einfluß auf die Stereoselektivität beobachtet werden. Bei Einsatz von Nitron **8** konnte schließlich ein minimaler Enantiomerenüberschuß, Yt(OTf)₃/Bisoxazolin (12 % ee), beobachtet werden, jedoch war der Umsatz auch bei einer Reaktionszeit von fünf Tagen so gering, so daß eine Absenkung der Reaktionstemperatur, um eine erhöhte Stereoselektivität zu erzielen, nicht mehr sinnvoll erschien.

1.6.5 Synthese der bifunktionellen Oxazolidinon-Keton-Bausteine

Für die Synthese der oxazolidinonsubstituierten Bausteine **43** und **44** waren viele Syntheserouten denkbar. In der Literatur finden sich heutzutage eine Vielzahl an Möglichkeiten eine Peptidkupplung unter zum Teil sehr milden Reaktionsbedingungen erfolgreich durchzuführen. Darunter befinden sich sowohl klassische Kupplungsreaktionen z.B. mittels DCC, und verwandte Reagentien, wie auch modernere Methoden über eine große Auswahl an Aktivestern, Kupplungsreagentien wie z.B. dem Staabreagenz, gemischte Anhydride u.v.a.. Die Palette an verschiedenen Methoden wurde dementsprechend auch in vielen Übersichtartikeln dokumentiert und zusammengefasst. Allen Verknüpfungsreaktionen liegt jedoch der gleiche Gedanke zugrunde: Überführung der Säurefunktion in ein intermediär gebildetes hochreaktives Carbonsäurederivat, welches im folgenden mit dem gewünschten Nucleophil zur Reaktion gebracht wird. Im Rahmen dieser Arbeit zur Darstellung der erwünschten alkinonsubstituierten Oxazolidinone konnte aus Zeitgründen leider nur auf eine sehr begrenzte Anzahl an Darstellungsmethoden zurückgegriffen werden (Abbildung 1.39). Im Vordergrund standen zunächst der Versuch einer Kupplung mittels DCC, die Überführung der Carbonsäure in einen Aktivester oder auch gemischtes Anhydrid, sowie die klassischste aller Methoden: Die Überführung ins entsprechende Säurechlorid. Da Literaturhinweise für die Synthese von *N*-Alkinon-Oxazolidinonen eher die Ausnahme darstellen, wurde versucht eine analoge Reaktionsführung zu den weitaus bekannteren Alkenyloxyloxazolidinonen durchzuführen.

46 Isoxazoline: Darstellung, Eigenschaften und Katalyse

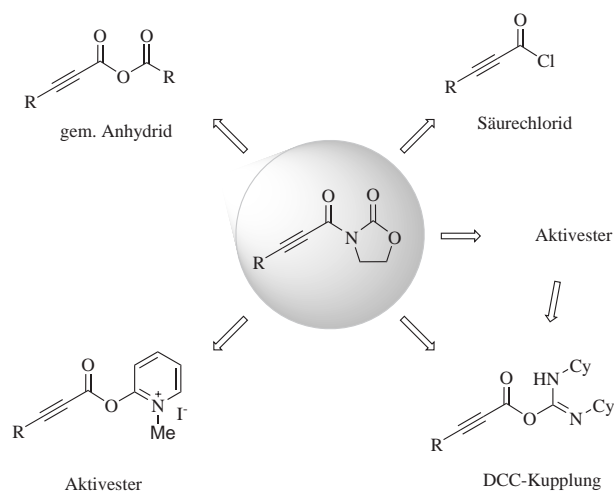


Abbildung 1.39: Übersicht einiger Möglichkeiten zur Darstellung von oxazolidinonsubstituierten Alkinonen

Versuch der Darstellung via DCC und Aktivester

Für die Darstellung des gekuppelten Oxazolidinonbausteins via DCC-Kupplung und Aktivester wurde ausgehend von der freien Säure und Aktivierung der Carboxylfunktion über a) DCC b) DMAP [100, 101], c) HOBT [108, 109] bzw. d) 2-Chlor-*N*-Methyl-Pyridinium-Iodid (PyI) [102, 103] in Anwesenheit von Basen und Zusätzen versucht, den entsprechenden bifunktionellen Baustein zu synthetisieren (Abbildung 1.40). Für die entsprechenden Reaktionsführungen wurde sich an Synthesen ähnlicher Bausteine gehalten.

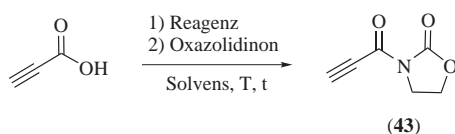


Abbildung 1.40: Darstellung des Oxazolidinonbausteins **43** über Kupplungsreagenzien

Tabelle 1.16: Darstellung der Oxazolidinonbausteine über Kupplungsreagenzien

Eintrag	Reagenz	Zusatz, Base [Lit.]	Solvens	T [°C]	Ausbeute [%]
1	DCC	NEt ₃ [104]	CH ₂ Cl ₂	RT	0
2	DCC	LiCl, NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	0
3	DCC	LiCl, NEt ₃	C ₂ H ₄ Cl ₂	80	0
4	DCC	DMAP [101]	CH ₂ Cl ₂	RT	2 (43)
5	DCC	HOBt [104]	CH ₂ Cl ₂	RT	0
6	PyI	LiCl, NEt ₃ [103]	CH ₂ Cl ₂	40	0

Dabei konnte bei keiner der Umsetzungen, außer der über DMAP das gekuppelte Produkt isoliert werden. Jedoch war auch bei dieser Synthese die isolierte Ausbeute so gering (Tabelle 1.16), daß im folgenden alternative Kupplungsmethoden ausgetestet wurden, um die Darstellung hinsichtlich der Ausbeute zu optimieren. Zusätze von LiCl als Lewissäure, um eine Vorkoordination zu bewirken, als auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führten nicht zu einer Verbesserung der Produktbildung (Tabelle 1.16). Es konnte lediglich nicht umgesetztes Oxazolidinon reisoliert werden. An diesem Punkt bleibt offen, ob die alterierten elektronischen Eigenschaften der Alkincarboxylfunktion, im Vergleich zur Alken-carboxylfunktion für die schlechten Umsätze verantwortlich ist.

Versuch der Darstellung via gemischtem Anhydrid

Als erfolgsversprechende Optimierung der Reaktion sollte nun eine Reaktionsführung über ein gemischtes Anhydrid erprobt werden. Hierzu wurde analog verwandter Literaturvorschriften [105] zunächst die Propiolsäure, gelöst in THF in Anwesenheit von Triethylamin bei tiefen Temperaturen mit Pivalinsäurechlorid versetzt, zwei Stunden gerührt und anschließend das Oxazolidinon hinzugegeben (Abbildung 1.41).

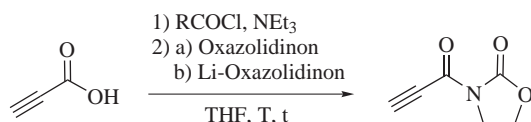
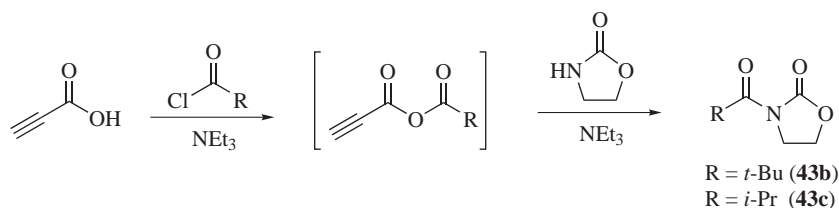


Abbildung 1.41: Versuche zur Darstellung der Oxazolidinonbausteine über ein gemischtes Anhydrid

Tabelle 1.17: Versuche zur Darstellung der Oxazolidinonbausteine über ein gemischtes Anhydrid

Eintrag	R	Oxazolidinon [Lit.]	T [°C]	Zusatz	Ausbeute [%]
1	<i>t</i> -Bu	H	-20-RT	-	78 (43b)
2	<i>t</i> -Bu	H [105]	-20-RT	LiCl	0
3	<i>t</i> -Bu	H	-20-60	LiCl	0
4	<i>t</i> -Bu	Li [106]	-20-RT	LiCl	Zersetzung
5	<i>i</i> -Pr	H	-20-RT	LiCl	74(43c)

Wie aus Tabelle 1.17 zu entnehmen ist, wurde abermals bei keiner dieser Reaktionsführungen eine Produktbildung beobachtet. Lediglich das Addukt aus Oxazolidinon und dem entsprechenden Säurerest **43b** und **43c** konnte isoliert werden (Tabelle 1.17, Einträge 1 und 5, Abbildung 1.42).

Abbildung 1.42: Nebenreaktionen zu **43b** und **43c** der Oxazolidinonkupplungen

Dies kann zum einen darauf zurückgeführt werden, daß das gemischte Anhydrid in der vorgelagerten Reaktion gar nicht erst gebildet wurde, so daß das Oxazolidinon mit dem freien Säurechlorid reagiert. Hierzu wurde versucht das Anhydrid in Abwesenheit des Oxazolidinons zu synthetisieren, und NMR-spektroskopisch zu erfassen, jedoch schlug dieser Versuch fehl. Ein zweiter Grund für die unerwartete Regioselektivität wäre in den elektronischen Eigenschaften der Alkincarbonyleinheit zu suchen. Diesbezüglich wäre diese Reaktivität nur so zu erklären, daß ungünstige elektronische Begebenheiten der Alkincarbonyleinheit, seien es antibindende Orbitalwechselwirkungen beim nucleophilen Angriff, oder die abgeschwächte Elektrophilie der Alkincarbonylfunktionalität, den nucleophilen Angriff des sekundären Amids ungünstig machen.

Auch eine Erhöhung der Nucleophile von Seiten des Amins, durch vorherige Überführung des Amins in das entsprechende Lithium-Amid (Tabelle 1.17, Eintrag 4) [107] hatte keinen positiven Einfluß auf die Reaktion. Dies ist sicherlich auf eine Deprotonierung des acetylenischen Protons zurückzuführen, da bei dieser Reaktion keine eindeutige Abfolge identifiziert werden konnte (Tabelle 1.17).

Desweiteren wurde versucht eine Produktbildung zu ermöglichen, zum einen aus elektronischer Sicht durch Verringerung der Carbonylreaktivität, zum anderen aber durch ungefährem Erhalt des sterischen Anspruches des Butylrestes. Dies wurde durch Verwendung von Isobuttersäurechlorid bei analogen Reaktionsbedingungen untersucht (Tabelle 1.17, Eintrag 5). Erneut konnte jedoch leider nur auf die Bildung des *i*-Propylsubstituierten Oxazolidinons in guten Ausbeuten geschlossen werden (Tabelle 1.17, Eintrag 5).

Darstellung via Säurechlorid

Als letzte erfolgsversprechende Alternative blieb jetzt nur noch die Überführung der freien Säure in das entsprechende Säurechlorid. Das Säurechlorid sollte gegenüber einem nucleophilen Additions-Eliminierungsmechanismus reaktiver sein als das entsprechende Anhydrid und zudem eine eindeutige Reaktion, im Gegensatz zum gemischten Anhydrid, gewährleisten. Ein weiterer Vorteil ergibt sich in der Möglichkeit der vorherigen destillativen Isolierung des Carbonsäurederivates. Es wurde zunächst die entsprechende Carbonsäure mittels SOCl_2 in das entsprechende Säurechlorid überführt, destillativ isoliert und anschließend in THF bei tiefen Temperaturen mit dem entsprechenden Oxazolidinon versetzt (Abbildung 1.43).

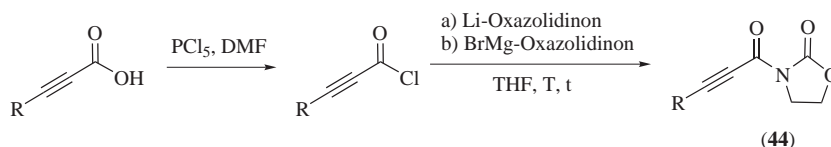


Abbildung 1.43: Darstellung des Oxazolidinonbausteins **44** via Säurechlorid

Tabelle 1.18: Darstellung des Oxazolidinonbausteins **44** via Säurechlorid

Eintrag	R	Oxazolidinon	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	H	a)	-78-RT	16h	Zersetzung
2	Ph	b)	-78-RT	16h	56 (44)

Wie Tabelle 1.18 (Eintrag 2) zeigt, konnte schließlich über diese Darstellungsmethode das erwünschte gekuppelte Produkt ausgehend von Phenylpropioisäure isoliert werden. Die Wahl des Amids begründete sich dadurch, daß hier, laut Literatur, eine glattere Reaktion zu erwarten war. Bei dieser Reaktion konnte dann

das entsprechende Produkt in einer Ausbeute von 56% nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden. Jedoch ist diese Reaktionsführung wiederum nicht auf alle Systeme übertragbar, da bei Einsatz von Propiolsäure hier keine eindeutige Reaktionsfolge beobachtet wurde, das auf eine Deprotonierung des acetylenischen Protons zurückzuführen ist.

1.6.6 1,3-dipolare Cycloaddition mit den bifunktionellen Oxazolidinonketonbausteinen **43** und **44**

Im nächsten Schritt wurde die [3+2]-Cycloaddition der synthetisierten Oxazolidinonbausteine mit verschiedenen Nitronen gescreent, um im Anschluß eine Lewis säurekatalyse und asymmetrische Reaktionsführung durchzuführen. Dabei wurden die Nitrone in CH₂Cl₂ gelöst und mit zwei Äquivalenten Alkin versetzt (Abbildung 1.44).

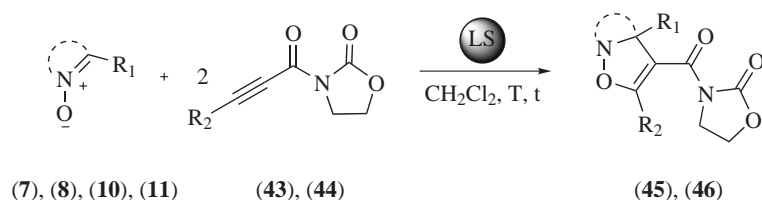


Abbildung 1.44: 1,3-dipolare Cycloaddition mit den Oxazolidinonbausteinen **43** und **44**

Tabelle 1.19: Cycloaddition mit den Oxazolidinon-Bausteinen **43** und **44**

Eintrag	Nitron	R ₁	R ₂	T [°C]	t	Lewis säure	Ausbeute [%]
1	7	CO ₂ Me	Ph (44)	40	40h	-	Zersetzung
2	7	CO ₂ Me	H (43)	40	40h	-	Zersetzung
3	7	CO ₂ Me	Ph (44)	RT	36h	MgI ₂ +I ₂	Zersetzung
4	7	CO ₂ Me	Ph (44)	RT	36h	Yb(OTf) ₃	Zersetzung
5	10	H	Ph (44)	40	40h	-	Zersetzung
6	10	H	Ph (44)	RT	36h	MgI ₂ +I ₂	Zersetzung
7	8	CO ₂ Bz	Ph (44)	40	40h	-	66 (45)
8	11	H	Ph (44)	40	40h	-	75 (46)

Es konnte nur bei den Umsetzungen mit Prolinbenzylester-*N*-Oxid (**8**) (Tabelle 1.19, Eintrag 7) und Dimethylpyrrolidin-*N*-oxid (**11**) (Tabelle 1.19, Eintrag

8) die gewünschten Cycloaddukte erhalten werden und die jeweiligen Enantiomere mittels chiraler HPLC erfolgreich getrennt werden (Tabelle 1.9). Bei den anderen Umsetzungen wurde lediglich Zersetzung beobachtet (Tabelle 1.19, Eintrag 1, 2 und 5). Um jedoch die entsprechenden Produkte gegebenenfalls doch noch zugänglich zu machen und die Voraussetzungen für eine asymmetrische Reaktionsführung zu schaffen, wurden bei diesen Systemen erneut eine Lewisäurekatalyse erprobt (Tabelle 1.19, Eintrag 3, 4 und 6). Hierbei wurden standardmäßig 2 Äquiv. Alkin und 20 mol% Metallsalzkatalysator eingesetzt und bei Raumtemperatur 36 h gerührt. Als Lewisäuren wurden zunächst nur $\text{MgI}_2 + \text{I}_2$, als aktivierendste und $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, als erfolgsversprechendste, für eine maximale Stereoselektivität herangezogen. Doch wurde wiederum bei keiner dieser Umsetzungen eine Produktbildung beobachtet. Aufgrunddessen, wurden diese Nitrone auch für eine nachfolgende asymmetrische Reaktionsführung nicht in Betracht gezogen.

1.6.7 Asymmetrische Synthese mit dem bifunktionellen Oxazolidinonbaustein **44**

Das synthetisierte bifunktionelle Alkin **44** sollte nun in Kombination mit den Nitrone **8** und **11** in einen Versuch der stereoselektiven Reaktionsführung eingebracht werden. Mit zwei Äquivalenten Alkin, 20 mol% Lewisäure und 20 mol% eines chiralen Liganden (Abbildung 1.46) in wasserfreiem Dichlormethan wurde die Synthese vollzogen.

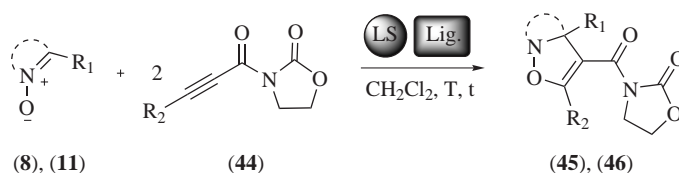


Abbildung 1.45: Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Oxazolidinonbaustein **44**

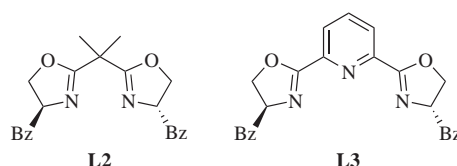


Abbildung 1.46: Eingesetzte Liganden

Tabelle 1.20: Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Oxazolidinonalkinon **44**

Eintrag	Nitron	Metallsalz	Ligand	T [°C]	t	Umsatz ^a	ee [%] ^b
1	8	Mg(OTf) ₂	L2	-10	5d	kaum	0
2	8	Sc(OTf) ₃	L2	-10	5d	kaum	0
3	8	Cu(OTf) ₂	L3	-10	5d	kaum	0
4	8	Mg(ClO ₄) ₂	L2	-10	5d	kaum	0
5	8	Sc(OTf) ₃	L2	-10	5d	kaum	0
6	8	Yb(OTf) ₃	L2	-20	5d	kaum	9
7	8	Eu(OTf) ₃	L2	-20	5d	kaum	12
8	8	Eu(OTf) ₃	L3	-20	5d	kaum	4
9	8	Sc(OTf) ₃	L2	-20	5d	kaum	0
10	8	Yb(OTf) ₃	L3	-20	5d	kaum	0
11	8	Cu(OTf) ₂	L3	-20	5d	kaum	0
12	8	Eu(TFC) _m	-	-20	5d	kaum	4
13	8	Eu(TFC) _{et}	-	-20	5d	kaum	0
14	8	Eu(HFC)	-	-20	5d	kaum	4
15	11	Sc(OTf) ₃	L2	-30	5d	100	2
16	11	Sc(OTf) ₃	L3	-30	5d	100	2
17	11	Eu(HFC)	-	-20	5d	100	4
18	11	Eu(TFC) _m	-	-20	5d	100	3
19	11	Eu(TFC) _{et}	-	-20	5d	100	1

^a Umsatz wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, ^b Die Enantioselektivität wurde anhand der aufgereinigten Produkte mittels chiraler HPLC bestimmt

Jedoch ergab sich aus diesen Versuchen, daß bei keiner der asymmetrischen Synthesen ein nennenswerter Enantiomerenüberschuß zu beobachten war.

1.6.8 Quantenchemischer Einblick in die stereoselektive Isoxazolinsynthese

Aufgrund der bisherigen unbefriedigenden Ergebnisse bei der asymmetrischen Darstellung von Isoxazolinen mittels Lewissäuren sollten quantenmechanische Betrachtungen helfen, die verschiedenen denkbaren Strukturen von Übergangszuständen zu durchleuchten um dadurch Ansätze einer möglichen Optimierung bzw. Gründe für das Versagen einer stereoselektiven Reaktionsführung erläutern zu können. Im Vordergrund standen zunächst die Aufklärung der involvierten

Reaktionsmechanismen, der aktivierende Effekt von Lewisäuren, die Stabilität und dadurch die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Zwischenkomplexen, deren asymmetrische Induktion und vor allem eine Grenzorbitalbetrachtung der involvierten Alkine im unkomplexierten und komplexierten Fall. Die letztere Thematik stand besonders im Blickpunkt, da sich bei den Alkinen aufgrund der orthogonal stehenden π -Systeme, im Gegensatz zu den Alkenen eine wichtige Besonderheit ergibt. Sämtliche Berechnungen wurden freundlicherweise von Frau Dr. Silke Pelzer (AK Prof. Dr. van Wüllen, TU-Berlin) durchgeführt. Folgende Systeme wurden im Verlauf der Untersuchungen verwendet und die Komplexe mittels der Abkürzung benannt (Abbildung 1.47).

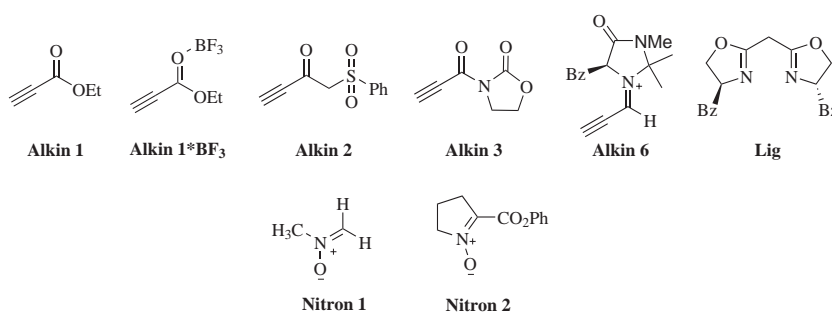


Abbildung 1.47: Übersicht der verwendeten Systeme mit entsprechender Abkürzung.

Zunächst stand die Frage des Mechanismus der 1,3-dipolaren Cycloaddition im Raum. Bisher sind in der Literatur keine Untersuchungen dokumentiert, welche mit Sicherheit beweisen würden, daß es sich bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen an Alkine tatsächlich um eine konzertierte Reaktion handelt ⁵, so daß man sich über die Natur der Reaktion eigentlich noch nicht im Klaren sein kann. Obwohl es für eine stereoselektive Reaktionsführung unerheblich sein sollte, ob die Reaktion konzertiert verläuft oder nicht, wurden trotzdem im Rahmen dieser Arbeit erste quantenchemische Untersuchungen durchgeführt, die einen kleinen Einblick in den Reaktionsverlauf der angeblichen [4+2]-Cycloaddition geben sollten. Als Prototyp wurde die Reaktion von *N*-Methylnitron (**Nitron 1**) mit verschiedenen elektronenarmen Alkinen betrachtet.

⁵Aufgrund der fehlenden Prochiralität bei Alkinen können stereochemische Untersuchungen wie bei Alkenen nicht durchgeführt werden, bei denen man anhand der relativen Stereochemie auf einen konzertierten oder nicht konzertierten Reaktionsverlauf schließen kann.

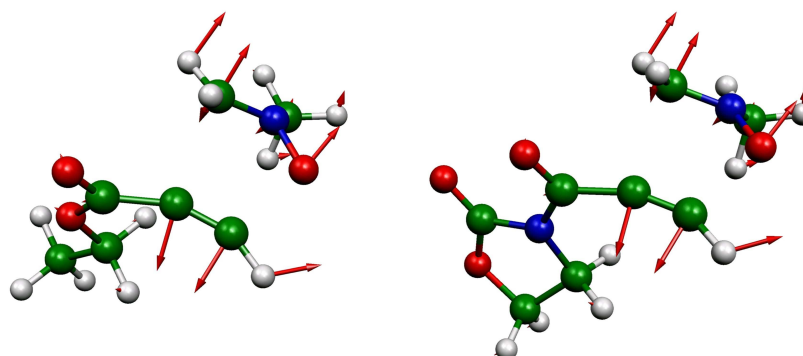


Abbildung 1.48: Berechnete Übergangsstrukturen des Alkin **1** und **3**. Die Pfeile zeigen die Schwingungen der Atome im Übergangszustand. Gezeigt sind die Ergebnisse der B3LYP-Rechnungen unter Verwendung des TZVP-Basissatzes.

Wie in Abbildung 1.48 gezeigt und mittels Schwingungsanalyse untersucht, konnte ein Übergangszustand der Reaktion gefunden werden, der eine konzertierte Bindungsknüpfung der C-C und C-O-Bindung zum entsprechenden Isoxazolin beschreibt. Man kann klar erkennen, daß die Schwingung der miteinander reagierenden Zentren (dargestellt durch rote Pfeile) eine simultane Bindungsknüpfung beschreibt. Die Aktivierungsenergie für die oben gezeigten Beispiele (Abbildung 1.48; **Alkin 1** = links; **Alkin 3** = rechts) betragen 47 kJ/mol bzw. 48 kJ/mol.

Als zweiter Punkt und von essentieller Wichtigkeit für eine Aktivierung der Cycloaddition mittels Lewissäure wurden Berechnungen durchgeführt, bei der, ein zu Abbildung 1.48 analoger Übergangszustand gesucht wurde, jedoch in Anwesenheit einer Lewissäure. Hierbei sollte die Lewissäure zum einen an das Nitron und zum anderen an das Alkin koordiniert sein. Die sich ergebenden Hyperpotentialflächen sollten Hinweise darauf geben, ob prinzipiell eine solche 1,3-dipolare Cycloaddition zu katalysieren ist oder nicht. Desweiteren sollte der Vergleich der entsprechenden Aktivierungsenergien zwischen einer Koordination am Nitron bzw. Alkin die für die Reaktion günstigste Wechselwirkung ergeben. Als Prototyp wurde die oben berechnete Reaktion mit Propiolsäureethylester (**Alkin 1**) in Anwesenheit von BF_3 betrachtet.

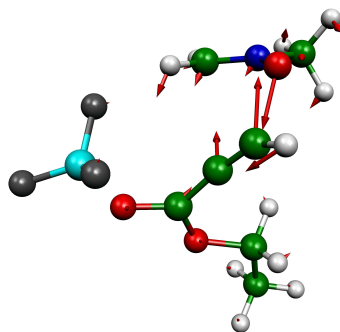


Abbildung 1.49: Übergangszustand des **Alkins 1** in Anwesenheit von BF_3 [B3LYP, TZVP]

Wie der Abbildung 1.57 zu entnehmen ist, kommt es beim Übergang des unkatalysierten Systems (Abbildung 1.48, links) zum katalysierten System zu einer erstaunlichen Änderung des Reaktionsmechanismus. Wie aus der Schwingung der Atome im Übergangszustand (dargestellt durch rote Pfeile) ersichtlich wird, nimmt der konzertierte Charakter der Reaktion stark ab. Grenzwertig kann postuliert werden, daß bei diesem Beispiel ein polarer michaelartiger Reaktionsmechanismus an der stark aktivierten Dreifachbindung vorherrscht.

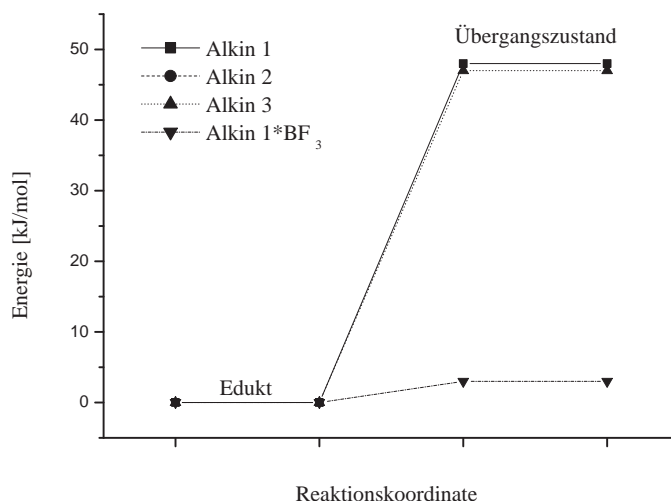


Abbildung 1.50: Energiediagramm unterschiedlicher Cycloadditionen: Gezeigt ist die jeweilige Höhe der Aktivierungsenergie.

Tabelle 1.21: Aktivierungsenergie der 1,3-dipolaren Cycloaddition

Alkin	Aktivierungsenergie [kJ/mol]
1	48
3	47
1*BF₃	3

Aktivierungsenergie der 1,3-dipolaren Cycloaddition ermittelt durch Verwendung des B3LYP-Funktional und des TZVP-Basissatzes.

Als Interessant erweist sich die starke Absenkung der Aktivierungsenergie im katalysierten System. So kann festgestellt werden, daß bei Koordination der Lewisäure an das Alkin die Aktivierungsenergie nur noch 3 kJ/mol beträgt. Ein Übergangszustand der Cycloaddition, bei dem die Lewisäure an das Nitron koordiniert ist, konnte bisher nicht gefunden werden. Vielmehr entfernen sich die Reaktanden bei der Berechnung voneinander. Dies könnte eventuell auf eine ungünstige Energetik der Reaktion hinweisen. In diesem Zusammenhang erscheint es angebracht, die Komplexstabilitäten der Lewisäurekoordination einerseits an das Nitron und andererseits an das Alkin zu vergleichen, um einen Einblick in die mögliche kompetitive Koordination zu erhalten. Um einen Vergleich zu den experimentellen Beobachtungen zu ziehen, wurde hierzu als Modellsystem das Prolinphenylester-*N*-Oxid (**Nitron 2**, Abbildung 1.51 links) und das oxazolidinonsubstituierte Alkinon (**Alkin 3**, Abbildung 1.51 rechts) herangezogen. Als Lewisäure wurde diesmal die chirale Lewisäure Cu(Lig)²⁺, als tatsächlicher benutzter asymmetrischer Induktor verwendet.

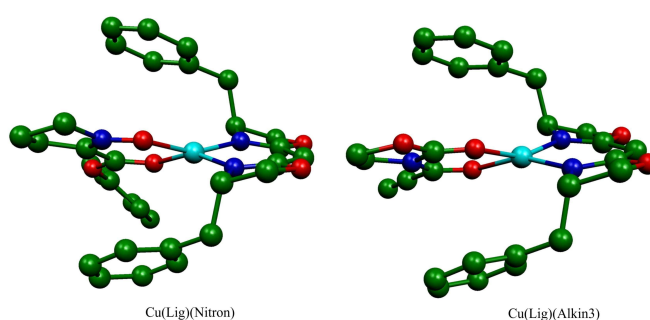


Abbildung 1.51: Konkurrierende Komplexbildung; Komplexstabilitäten ermittelt durch Verwendung des B3LYP-Funktional und des TZVP-Basissatzes.

Die Berechnungen haben ergeben, daß die Koordination an das funktionalisierte Nitron um 30 kJ/mol stabiler ist als der Alkinon-Lewisäurekomplex. Dies

liefert einen ersten Grund für die schwache Aktivierung und Stereoselektivität. Ein Vergleich unter Betrachtung eines analogen Alkenon-Systems (**B**, Abbildung 1.52) ergab, daß die Koordination der gleichen Lewissäure an das Alkenon um 14 kJ/mol stabiler ist als an das Alkinon (**C**, Abbildung 1.52). Hier sollte ein Grund liegen, warum stereoselektive Synthesen mit entsprechenden Alkenen eine stärkere Aktivierung und miteinhergehend auch eine höhere Stereoselektivität erfahren.

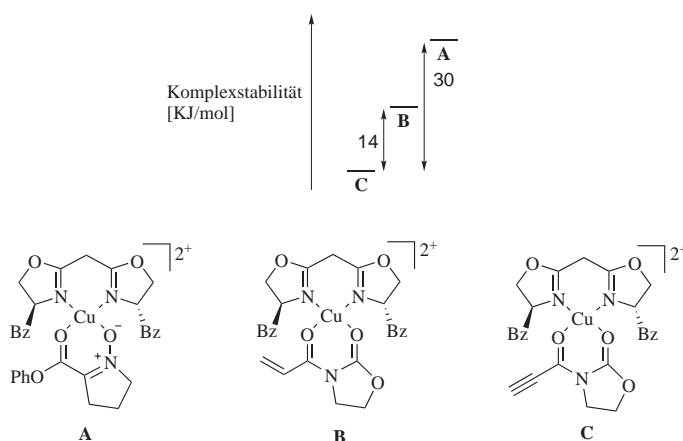


Abbildung 1.52: Vergleich der Komplexstabilitäten.

Bei näherer Betrachtung von Alkinen in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition und vor allem bei einer stereoselektiven Reaktionsführung tritt eine Besonderheit der Alkine im Vergleich zu Alkenen hervor. Geht man von einer konzertierten oder auch nichtkonzertierten Reaktion aus (s. oben), kann es aufgrund der zueinander orthogonal stehenden π^* -Systeme zu einer Bindungsknüpfung kommen, welche alle Versuche einer stereoselektiven Reaktionsführung mit konventionellen chiralen Liganden erschweren würde. Desweiteren ergibt sich die Problematik der *exo-endo*-Selektivität bei der Reaktion eines prochiralen Nitrons an ein chiral-kkoordiniertes Alkin, das bei einer gegebenen facialen Differenzierung der zueinander orthogonal stehenden π^* -Systeme beide Enantiomere ergeben würde ⁶. In Abbildung 1.53 sind die vier möglichen Übergangszustände schematisch dargestellt, die bei einer 1,3-dipolaren Cycloaddition eines C2-chiral-kkoordinierten Alkins mit einem prochiralen Nitron durchlaufen werden könnten.

⁶Im Gegensatz zu 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Alkenen ergibt sich bei Alkinen experimentell keine Möglichkeit der *exo-endo*-Bestimmung, da das Produkt das gleiche ist. Durchgeführte quantenmechanische Berechnungen haben jedoch ergeben, daß auch bei der Cycloaddition von Nitronen an Alkine die Endoregel bestehen bleibt; d.h. daß der *endo*-Übergangszustand energetisch günstiger ist als der *exo*-Übergangszustand.

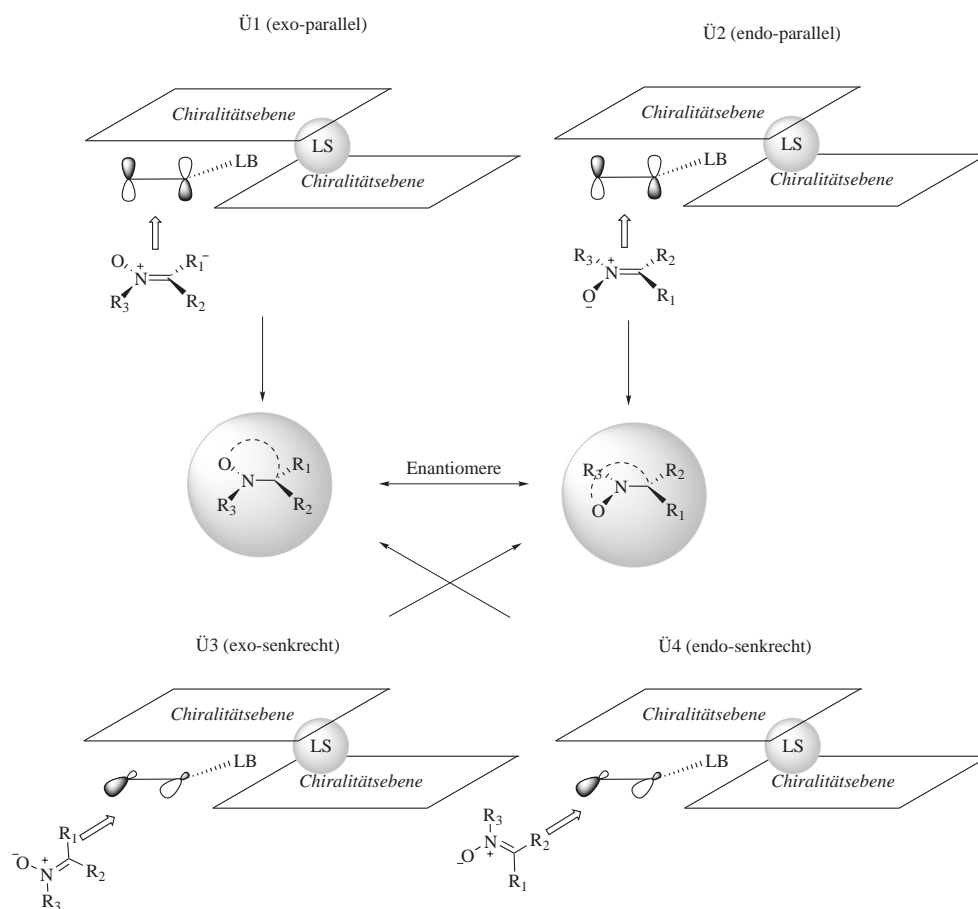


Abbildung 1.53: Schematische Darstellung der 4 möglichen Übergangszustände.

Um eine asymmetrische Induktion und somit die Möglichkeit einer Darstellung optisch reiner Isoxazoline zu erreichen, muß der Angriff des Nitrons facialdiffereziert bzgl. der π^* -Systeme und diastereoselektiv bzgl. *exo* und *endo*-Selektivität an das Alkin erfolgen.

In ersten Berechnungen wurden daher zunächst die energetischen Unterschiede der jeweiligen π^* -Systeme berechnet, um daraufhin einen Einfluß von Lewissäuren auf die Grenzorbitale zu beobachten.

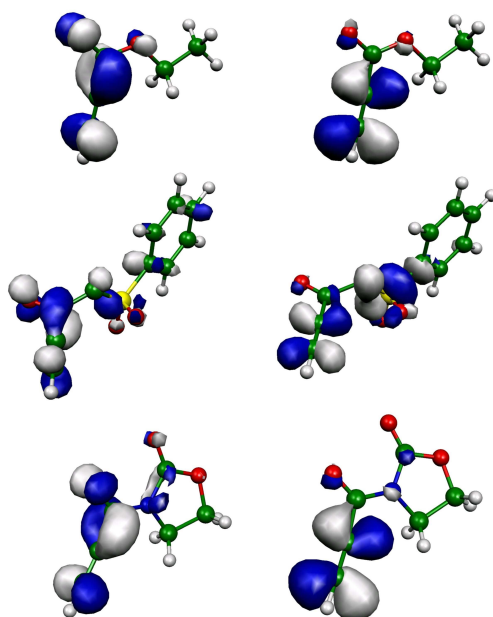


Abbildung 1.54: Berechnete LUMOs der einzelnen unkomplexierten Alkine : Gezeigt sind jeweils die LUMOs_{parallel} (links) und LUMOs_{senkrecht} (rechts) von: **Alkin 1** = (oben), **Alkin 2** = (mitte), **Alkin 3** = (unten).

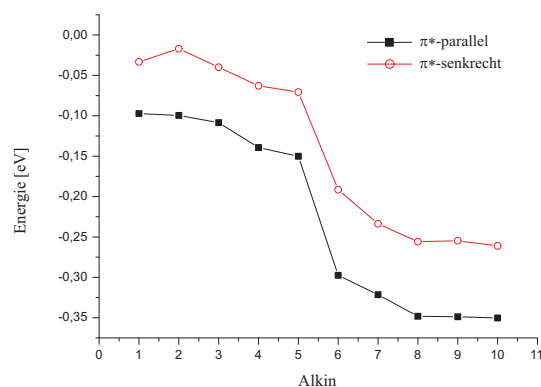


Abbildung 1.55: Energiewerte der entsprechenden π^* _{senkrecht} und π^* _{parallel}-Orbitale: (**Alkin 1** = Propiolsäureethylester, **Alkin 2** = Sulfon-Alkinon, **Alkin 3** = Oxazolidinon-Alkinon, **Alkin 4** = Propiolsäureethylester*BF₃, **Alkin 5** = [Cu(OTf)₂(Alkin3)], **Alkin 6** = Iminium-Alkin, **Alkin 7** = [Cu(Lig)(Alkin3)₂]²⁺, **Alkin 8** = [Mg(Lig)(Alkin3)]²⁺, **Alkin 9** = [Cu(Lig)(Alkin3)]²⁺, **Alkin 10** = [Zn(Lig)(Alkin3)]²⁺)

Tabelle 1.22: Energiewerte der entsprechenden $\pi^*_{parallel}$ und $\pi^*_{senkrecht}$ -Orbitale

Alkin	$\pi^*_{parallel}$ [eV]	$\pi^*_{senkrecht}$ [eV]
1	-0.0973	-0.0333
2	-0.0996	-0.017
3	-0.1085	-0.0399
4	-0.1393	-0.0629
5	-0.1502	-0.0707
6	-0.2975	-0.1915
7	-0.3215	-0.2337
8	-0.3482	-0.2559
9	-0.3488	-0.2547
10	-0.3503	-0.2611

Wie der Abbildung 1.54, Abbildung 1.55 und Tabelle 1.22 zu entnehmen ist, ergaben die Berechnungen der verschiedenen Komponenten einen Unterschied in der energetischen Lage der jeweiligen ungesättigten Systeme. So liegen die $\pi^*_{parallel}$ -LUMOs sämtlicher Alkine unter denen der $\pi^*_{senkrecht}$ -LUMOs. Dieser Unterschied ist nicht unerwartet, da eine Konjugation mit der C=O-Funktionalität den größten Einfluß auf das $\pi^*_{parallel}$ -LUMO haben sollte. Es erschien jedoch angebracht diesen Einfluß zu quantifizieren. Da es sich bei dieser Reaktion um eine $HOMO_{Nitron}$ - $LUMO_{Alkin}$ -Wechselwirkung handelt, bedeutet dies für die „faciale Differenzierung“ der π^* -Systeme, daß eine Wechselwirkung mit dem $\pi^*_{parallel}$ -LUMO energetisch günstiger ist. Der Einfluß von Lewisäuren auf den energetischen Unterschied der betrachteten π^* -Systeme kann ebenfalls aus Abbildung 1.55 und Tabelle 1.22 entnommen werden. Glücklicherweise bleibt bei Koordination einer Lewisäure an die Carbonylfunktion die beschriebene Tendenz bestehen, wobei bei allen koordinierten Systemen eine Absenkung der π^* -Orbitale zu beobachten ist. Sind diese Punkte ersteinmal geklärt, galt es in Anbetracht der erwähnten schlechten Stereoselektivitäten im folgenden nun die verschiedenen denkbaren Strukturen quantenchemisch zu untersuchen. Das Hauptaugenmerk bestand in der Wahrscheinlichkeit der Bildung verschiedener Strukturen und deren Auswirkung auf die Grenzorbitale der entsprechenden Alkine zu berechnen. Zunächst sollten die Einflüsse verschiedener, in Lösung denkbarer Lewisäure-Alkin-Komplexe bezüglich der $\pi^*_{parallel}$ -LUMO's diskutiert werden. Da das Nitron eine Cycloaddition mit dem Alkin, welches das tiefstliegende LUMO besitzt, bevorzugt eingehen sollte und dies nicht unbedingt der chirale Komplex sein muß, wurden sämtliche $\pi^*_{parallel}$ -LUMOs der möglichen Komplexe betrachtet, die in der Lage wären die Reaktion einzugehen.

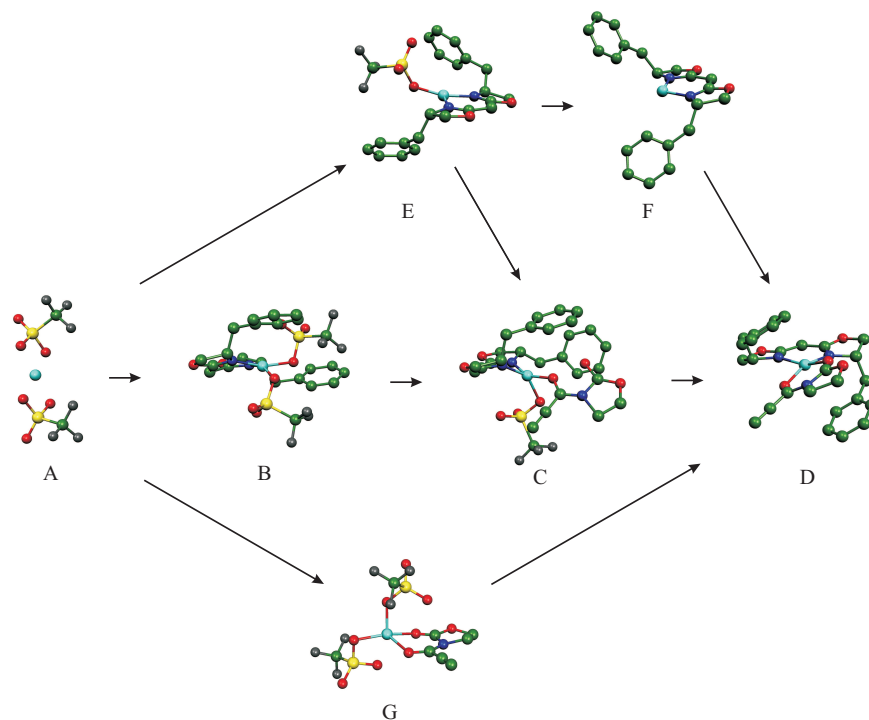


Abbildung 1.56: Berechnete Komplexstrukturen: (**A** = $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, **B** = $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{Lig})]$, **C** = $[\text{Cu}(\text{OTf})(\text{Lig})\eta^1(\text{Alkin3})]^+$, **D** = $[\text{Cu}(\text{Lig})(\text{Alkin3})]^{2+}$, **E** = $[\text{Cu}(\text{OTf})(\text{Lig})]^+$, **F** = $[\text{Cu}(\text{Lig})]^{2+}$, **G** = $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{Alkin3})]$).

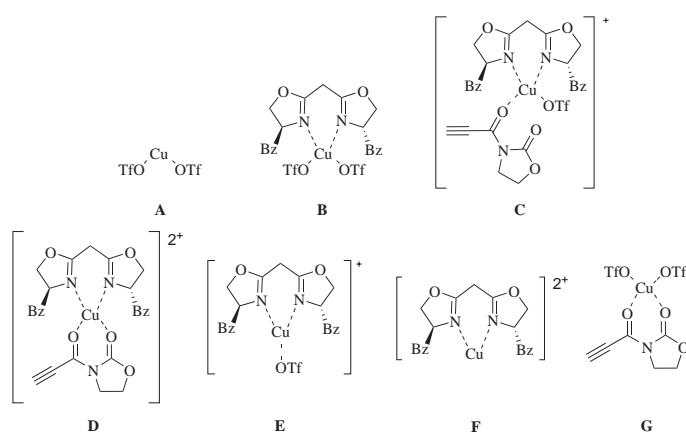


Abbildung 1.57: Schematische Darstellung der berechneten Komplexstrukturen **A-G**.

Die Berechnungen (Abbildung 1.56 und Tabelle 1.22) ergaben, daß alle Komplexe stabil sind und daß die Energetiken der $\pi^*_{parallel}$ -LUMOs der einzelnen Verbindungen höchst unterschiedlich ausfallen. Aus den verschiedenen Komplexen kann tendenziell interpretiert werden, daß beim Übergang vom freien **Alkin 3**, über dem achiralen $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{Alkin } 3)]$ -Komplex zum $[\text{Cu}(\text{Lig})(\text{Alkin } 3)]^{2+}$ -Komplex, die Energie der LUMOs stetig sinkt und damit der Angriff am chiralen $[\text{Cu}(\text{Lig})(\text{Alkin } 3)]^{2+}$ -Komplex aus elektronischer Sicht energetisch günstiger sein sollte. Diese Tatsache spricht für die Möglichkeit eine stereoselektive Darstellung zu erreichen.

1.7 Asymmetrische Synthese mittels Organokatalyse

Als Ergänzung zur konventionellen Lewissäurekatalyse in Anwesenheit von chiralen Liganden hat sich in den letzten Jahren eine zweite Herangehensweise für eine asymmetrische Reaktionsführung stark hervor getan. Seit der Entdeckung, daß z.B. Prolin in der Lage ist, die Robinson-Annelierung asymmetrisch zu katalysieren [112, 113], hat sich in neuester Zeit eine intensiviertere Suche nach neuen Katalysatorsystemen ergeben, um diese auf klassische Reaktionen anzuwenden [114–117]. So gibt es heutzutage neben der Hayos-Wichert-Parrish-Reaktion zahlreiche Neuentwicklungen, die die Organokatalyse auf eine wesentlich breitere Basis stellen. Beispielsweise berichteten McMillan et al. im Jahre 2000 über die erste enantioselektive, organokatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition eines Nitrons an ein elektronenarmes Alken [118]. Als Organokatalysatoren verwendet man in der Regel chirale, enantiomerenreine sekundäre Amine, welche in der Lage sind, mit der Carbonylfunktion eines Aldehydes oder Ketons zum entsprechenden Iminiumion zu kondensieren. Hierbei wird die Reaktivität der Doppelbindung für eine Cycloaddition, durch einen LUMO-absenkenden Einfluß gesteigert [118]. Wie aus dem vorherigen Abschnitt ersichtlich und in Abbildung 1.58 dargestellt, liegen die Vorteile dieser Vorgehensweise auf der Hand. Die eindeutige Aktivierung des elektronenarmen Dipolarophils ohne kompetitive Koordination der Nitroneneinheit bringt hier den größten Vorteil. Aber auch eine *Z*- und *E*-Koordination, wie bei Lewissäuren denkbar, schließt sich durch das Iminiumion aus, so daß die asymmetrische Induktion am reaktiven Zentrum maximal sein sollte.

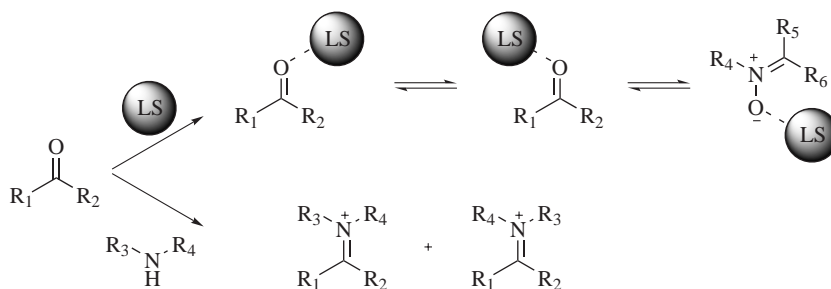


Abbildung 1.58: Organokatalyse

Wie auch schon bei der asymmetrischen Lewissäurekatalyse, findet sich bis dato kein Literaturhinweis, der eine organokatalysierte Umsetzung von Nitronen mit Alkinen erfolgreich beschreibt. Aufgrund der erwähnten Vorteile erschien es jedoch sehr erfolgsversprechend dies zu erproben, um so die Steroselektivität der Reaktion zu erhöhen. Zunächst wurden die klassischen Katalysatorsysteme in Betracht gezogen (Abbildung 1.59). Zum einen (S)-Prolin (**K2**) und dessen leicht zugängliche Derivate **K3** und **K4**, da aus Kostengründen eine erfolgreiche Umsetzung mit diesen wünschenswert wäre. Zudem auch der kommerziell erhältliche McMillan-Katalysator **K1**, da dieser sich bereits in der asymmetrischen Isoxazolidin-Bildung ausgezeichnet hatte.

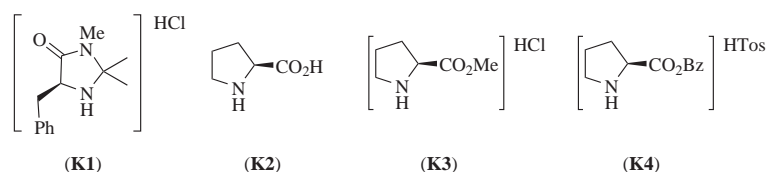


Abbildung 1.59: Eingesetzte Organokatalysatoren

Dabei wurde zunächst ein Reaktionsprotokoll gewählt, bei dem das Nitron in Nitromethan mit 20% Katalysator bei verschiedenen Temperaturen versetzt wurde (Abbildung 1.60). Bei Einsatz des käuflichen Mc-Millan-Katalysators wurden Reaktionsführungen in Nitromethan so wie Acetonitril, bei verschiedenen Temperaturen (RT, 0°C, -30°C) und nach unterschiedlichen Protokollen (a und b Tabelle 1.23) analog zu Literaturhinweisen [118] durchgeführt.

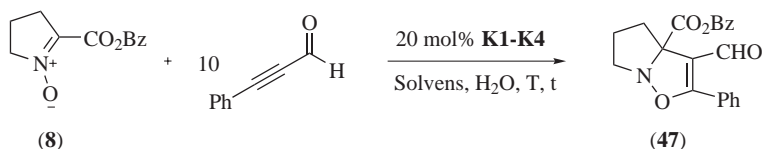
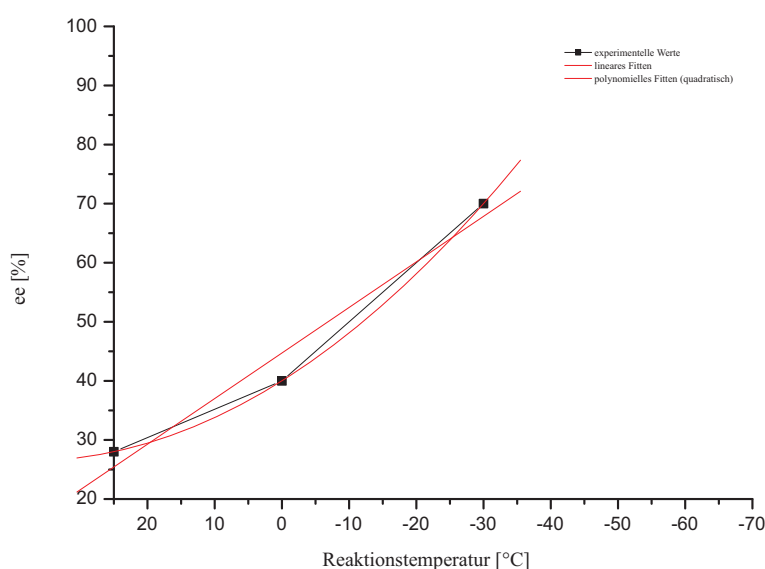


Abbildung 1.60: Organokatalyse

Tabelle 1.23: Enantioselektivitäten bei der Organokatalyse

Eintrag	Kat. (mol%)	Protokoll	Solvens	T [°C]	t	Ausbeute [%]	ee [%]
1	-	-	CH ₂ Cl ₂	RT	1d	78 (47)	-
2	K2 (20)	a	MeNO ₂	-30	5d	kaum	5
3	K3 (20)	a	MeNO ₂	-30	5d	kaum	9
4	K4 (20)	a	MeNO ₂	-30	5d	-	-
5	K1 (20)	a	MeNO ₂	RT	6h	83 (47)	22
6	K1 (100)	a	MeNO ₂	RT	6h	-	-
7	K1 (20)	a	MeCN	-30	5d	kaum	-
8	K1 (20)	b	MeNO ₂	-30	5d	kaum	-
9	K1 (20)	a	MeNO ₂	0	3d	31 (47)	40
10	K1 (20)	a	MeNO ₂	-30	5d	10 (47)	67

Wie Tabelle 1.23 zeigt, wurde bei den asymmetrischen Reaktionsführungen mit Prolin und den Prolinderivaten bei einer Reaktionstemperatur von -30°C nur ein minimaler Umsatz erzielt. Auch die asymmetrische Induktion verlief unbefriedigend: Prolin (**2**) (5 % ee), Prolinmethylester*HCl (**3**) (9 % ee) und Prolinbenzylester*HTos (**4**) (kein Umsatz). Die Organokatalyse über den McMillan-Katalysator zeigte erwartungsgemäß eine starke Temperaturabhängigkeit des Umsatzes und Enantiomerenüberschusses (Tabelle 1.23, Abbildung 1.61).

Abbildung 1.61: Temperatureinfluß auf die Stereoselektivität mit **K1**.

Die Umsetzung bei Raumtemperatur verlief schon nach 6 h vollständig (Tabelle 1.23, Eintrag 5), dies läßt auf eine klare Aktivierung der Alkineinheit beim Übergang vom Carbonyl- zum Iminiumderivat schließen. Die Darstellung des Isoxazolins in Abwesenheit eines Katalysators benötigt 16 h bei Raumtemperatur (Tabelle 1.23, Eintrag 1). Bei dieser Reaktionstemperatur konnte zudem erstmalig ein bedeutender Enantiomerenüberschuß von 22 % beobachtet werden (Tabelle 1.23, Eintrag 5). Die Erniedrigung des Temperaturbereichs von Zimmertemperatur über 0°C (Tabelle 1.23, Eintrag 9) zu -30°C (Tabelle 1.23, Eintrag 10) ergab schließlich eine signifikante Steigerung der Stereoselektivität von 40% ee (0°C, 3 Tage, 31 % Ausbeute) bis zu 67 % ee (-30 °C, 5 Tage, 10 % Ausbeute). Eine Steigerung der Äquivalente an Katalysator von 20 mol% auf 100 mol% ergab nach 6 h vollständigen Umsatz, doch konnte NMR-spektroskopisch nicht auf das gewünschte Produkt geschlossen werden (Tabelle 1.23, Eintrag 6). Auch Verwenden von Acetonitril und Protokoll b führten zu keiner Steigerung des Umsatzes (Tabelle 1.23, Eintrag 7 und 8).

In den Abbildungen 1.62, 1.63 und 1.64 sind die HPLC-Chromatogramme der Reaktionsführungen bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen gezeigt und die Auswirkung auf die Stereoselektivität der Reaktion verdeutlicht. In Abbildung 1.62 ist das Chromatogramm der säulenchromatographischen Auftrennung des racemischen Isoxazolins, dargestellt durch eine Reaktionsführung in Abwesenheit eines Katalysators abgebildet. Das Enantiomerenverhältnis beträgt folglich 50:50.

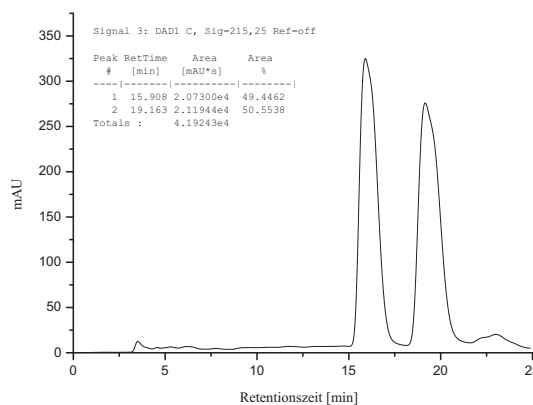


Abbildung 1.62: HPLC-Diagramm des Racemats. Chiralcel® OD-H, Hexan:Isopropanol 80:20 isochratisch.

Abbildung 1.63 zeigt das Chromatogramm der Reaktionsführung bei Raumtemperatur in Anwesenheit von 20 mol% Katalysator. Gezeigt ist die Asymmetrie in der Flächenintegration mit einem Verhältnis 39:61, dies entspricht einem Enantiomerenüberschuß von 22%.

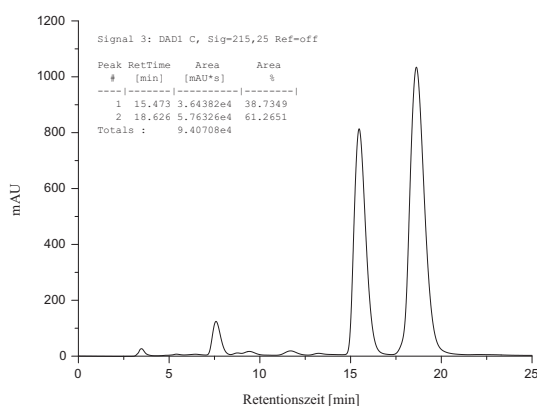


Abbildung 1.63: HPLC-Diagramm der organokatalysierten Reaktion bei Raumtemperatur. Chiralcel® OD-H, Hexan:Isopropanol 80:20 isochratisch.

Die Reaktionsführung bei -30°C in Abbildung 1.64 zeigt eine deutliche Zunahme des Integrationsverhältnisses (17:83) zugunsten des Enantiomers bei einer Retentionszeit von 19 min.

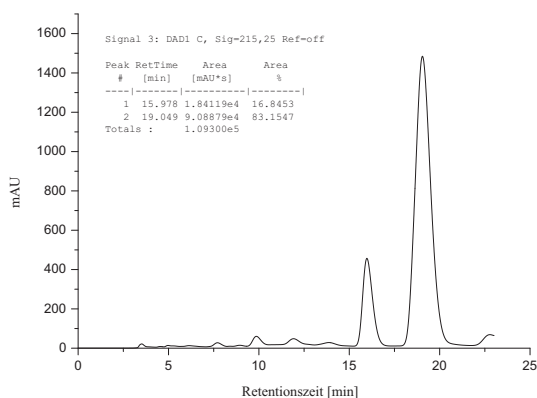


Abbildung 1.64: HPLC-Diagramm der organokatalysierten Reaktion bei -30°C . Chiralcel® OD-H, Hexan:Isopropanol 80:20 isochratisch.

Da bei niedrigeren Temperaturen auch nach längerer Reaktionszeit kaum noch eine Umsetzung zu beobachten war, der Temperaturbereich für eine vollständige Stereoselektivität wahrscheinlich aber im Bereich zwischen -50 und -70°C liegen wird (bestimmt über die lineare bzw. exponentielle Trendlinie in Abbildung 1.61), wurde im folgenden versucht, weniger über Reaktionsprotokolle oder Temperaturvariationen, sondern durch Feinabstimmung des eingesetzten Katalysators eine Steigerung der Stereoselektivität zu erreichen.

1.7.1 Versuch der Katalysatoroptimierung

Durch Betrachtung der Iminiumsalzzwischenstufe fällt auf, daß der C1-symmetrische McMillan-Katalysator zwei Möglichkeiten hat, mit der unsymmetrisch substituierten Carbonylfunktion zu kondensieren (Abbildung 1.65, links). Zum einen kann das Iminiumion in der *Z*- und zum anderen in der *E*-Konfiguration vorliegen. Aufgrund der Annahme, daß die reaktive Dreifachbindung dabei eine unterschiedliche asymmetrische Umgebung besitzt, sollte es bei Vorliegen beider Isomere zu einer unterschiedlichen asymmetrischen Induktionen bei der Cycloaddition kommen. Im Falle der *E*-Konfiguration des Imins, d.h. daß die Benzylgruppe die Alkinfunktionalität räumlich abschirmt, käme es zu einer maximalen Stereodifferenzierung, während im Falle des *Z*-konfigurierten Imins zunächst mit einer minimalen asymmetrischen Induktion zu rechnen ist. Je nach Gleichgewichtslage der Iminkonfiguration kann es dann zu unterschiedlichen Enantiomerenüberschüssen kommen.

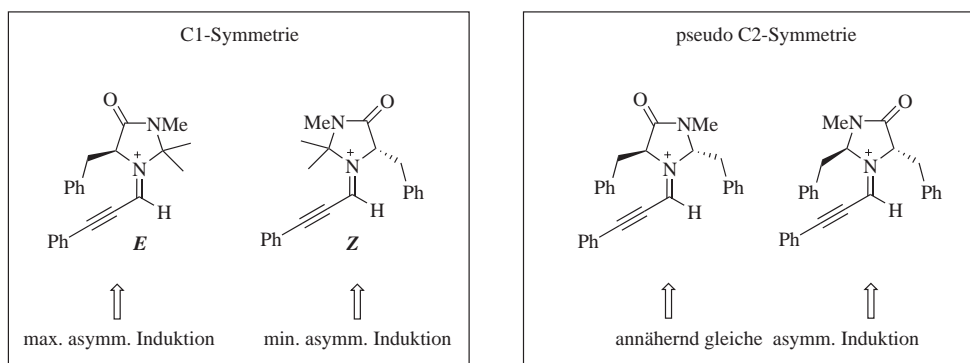


Abbildung 1.65: Stereodifferenzierung mit McMillans Organokatalysator

Von daher sollte ein Katalysator entwickelt werden, der die Eigenschaft besitzt unabhängig von einem *Z*-*E*-Gleichgewicht die faciale Differenzierung der Alkineinheit aufrecht zu erhalten. Hierzu kamen einige Zielstrukturen in Frage [110, 111], jedoch aus Reaktivitätsgründen und aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde der pseudo-C2-symmetrische Katalysator **K5** gewählt (Abbildung 1.65, rechts). Desweiteren sollte die Synthese aus dem „chiral pool“ natürlicher Aminosäuren diesen kostengünstig und leicht zugänglich machen. Bei der Synthese von **K5** wurde in Anlehnung zu literaturanalogen Bausteinen [119] von enantiomerenreinem Phenylalaninmethylester ausgegangen, welcher mit Methylamin zum entsprechenden Amid umgesetzt und mit Benzylaldehyd zum chiralen 3-Methyl-imidazolidin-4-on kondensiert wurde (Abbildung 1.66).

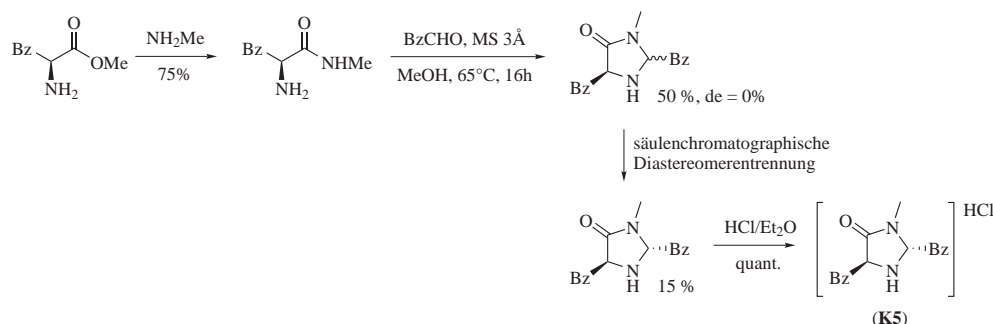


Abbildung 1.66: Synthese des Organokatalysators

Mit einer Ausbeute von 50% wurde das Produkt nach säulenchromatographischer Auftrennung erhalten. Beide Diastereomere (de = 0%) **K5** und *cis*-**K5** werden gebildet. Nach säulenchromatographischer Auftrennung der Diastereomere und Bestimmung der Konfiguration mittels NOE-Messung konnte das gewünschte Diastereomer in einer Ausbeute von 15% eindeutig charakterisiert werden. Den größten Ausbeuteverlust ergab die Diastereomerentrennung. Die anschließende Überführung ins entsprechende Hydrochlorid erfolgte quantitativ mit HCl/Et₂O.

Lewissäurekatalysierte Darstellung des Katalysators

Aufgrund der Tatsache, daß die thermische Kondensationsreaktion zum 3-Methylimidazolidin-4-on mit so geringer Diastereomerendifferenzierung verläuft und die säulenchromatographische Auftrennung drastische Einbußen in der Ausbeute ergab, wurde versucht die Kondensationsreaktion so zu führen, daß von vornherein ein Diastereomenüberschuß zugunsten des *trans*-Produktes entsteht. In der Annahme, daß die Bildung des *trans*-Produktes aufgrund sterischer Gründe thermodynamisch und kinetisch begünstigt ist, wurde nun eine Reaktionsführung bei niedrigeren Temperaturen und in Anwesenheit von Metallsalzen als Katalysatoren durchgeführt (Abbildung 1.67). Hierzu wurde die Reaktion mit 20 mol% verschiedener Metallsalze durchgeführt: Sc(OTf)₃, Zn(OTf)₂, Eu(OTf)₃ und Cu(OTf)₂ in a) Dichlormethan, b) Methanol und c) Acetonitril. Anschließend wurden alle 12 Gemische 16 Stunden zum Sieden erhitzt.

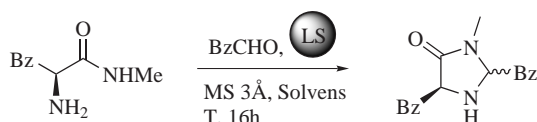

 Abbildung 1.67: Lewissäurekatalysierte Kondensation zu **K5**

Tabelle 1.24: Diastereoselektivitäten der lewissäurekatalysierten Kondensation

Eintrag	Lewisäure	Solvens	T [°C]	de [%]
1	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	40	kein Umsatz
2	Zn(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	40	kein Umsatz
3	Eu(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	40	kein Umsatz
4	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	40	kein Umsatz
5	Sc(OTf) ₃	MeOH	65	stark verunreinigt
6	Zn(OTf) ₂	MeOH	65	stark verunreinigt
7	Eu(OTf) ₃	MeOH	65	stark verunreinigt
8	Yb(OTf) ₂	MeOH	65	stark verunreinigt
9	Sc(OTf) ₃	MeCN	81	33
10	Zn(OTf) ₂	MeCN	81	-
11	Eu(OTf) ₃	MeCN	81	6
12	Yb(OTf) ₂	MeCN	81	-

Jedoch ergab sich nur bei Acetonitril als Solvens eine einigermaßen saubere Produktbildung. Bezeichnend für diese Reaktion ist aber vor allem, daß sich bei vollständigem Umsatz, entgegen vorheriger Annahmen, das unerwünschte *cis*-Produkt bevorzugt bildet (max. de = 33% für Sc(OTf)₃) (Tabelle 1.24, Eintrag 9). An diesem Punkt wurde auf eine weitere Optimierung der Reaktion zunächst verzichtet.

1.7.2 Einsatz des neuen Katalysators in der asymmetrischen Katalyse

Mit dem Katalysator **K5** wurde nun die asymmetrische Cycloaddition durchgeführt. Hierbei wurde eine Reaktionsführung analog der des McMillan-Katalysators gewählt.

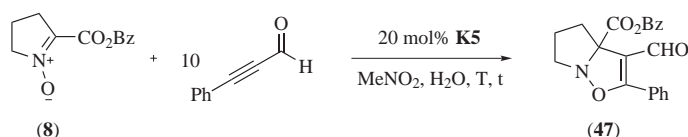


Abbildung 1.68: asymmetrische organokatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit **K5**

Tabelle 1.25: Enantioselektivitäten der Organokatalyse mit **K5**

Eintrag	T [°C]	t	Umsatz[%] ^a	ee[%]
1	RT	16h	100	16
2	-30	5d	kaum	35

^a Der Umsatz wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Jedoch zeichnete sich bereits bei Raumtemperatur ab, daß die Performance dieses Katalysators hinsichtlich Aktivität und Enantiomerenüberschuß die des McMillan-Katalysators nicht zu erhöhen vermochte, bzw. sogar darunter lag (ee bei RT = 16%). Auch die durchgeführte Reaktion bei tiefen Temperaturen (-30°C) erbrachte keinen positiven Einfluß auf die Stereoselektivität (ee bei -30°C = 35%). Erklärbar ist dies nur durch eine geringere Kondensationsneigung oder abnehmende Polarisierung der Iminfunktion. Dadurch kann die konkurrierende, nicht katalysierte Cycloaddition in den Vordergrund treten.

Kapitel 2

N-O-Bindungsspaltungen: Divergierende Differenzierung

Es ist die N-O-Bindung von Isoxazolidinen, welche als thermodynamische Sollbruchstelle, mit einer N-O-Bindungsstärke von 181 kJ/mol, diese Systeme reizvoll und interessant für die organische Synthese macht. Sowohl unter thermischen, oxidativen als auch reduktiven Bedingungen ist ein breites Spektrum an denkbaren Zielmolekülen unterschiedlicher Struktur und Oxidationsstufe zugänglich. Hieraus ergibt sich ausgehend vom Schlüsselbaustein Isoxazolin schließlich eine divergierende Differenzierung.

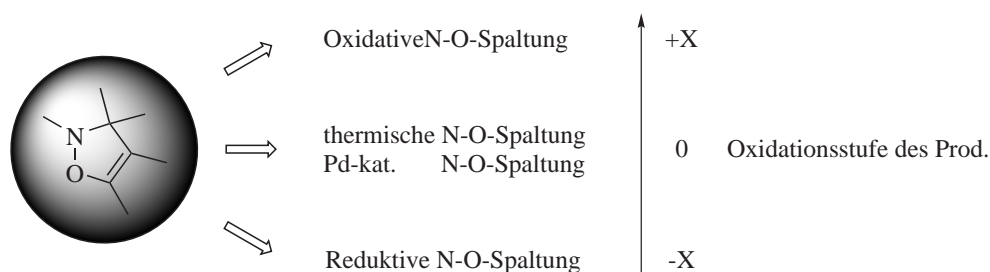


Abbildung 2.1: Übersicht der möglichen Folgechemie unter N-O-Bindungsspaltung

Dabei konzentrierten sich erstaunlicherweise bisherige Arbeiten hauptsächlich auf die Chemie der Isoxazolidine, während bei den Isoxazolidinen vor allem deren Verhalten unter thermischen Bedingungen untersucht und in Übersichtsartikeln zusammengefaßt wurde [52]. Den Isoxazolidinen sollten, aufgrund ihres ungesättigten Charakters, d.h. höher funktionalisiert, zumindest ein gleichwertiges Interesse bei der Synthese und deren Folgechemie zuteil werden. Isoxazoline gelten in der Regel als thermisch instabil und neigen unter Wärmeeinwirkung zu ei-

ner mannigfaltigen Folgechemie. Aufgrund der gesteigerten thermischen Labilität im Vergleich zu ihren gesättigten Analoga ist dementsprechend aber auch eine gesteigerte Reaktivität, bzw. eine abweichende Chemoselektivität bei Umsetzungen mit Reagentien, die schon z.T. bei Isoxazolidinen zum Einsatz kamen, zu erwarten. Im folgenden soll das synthetische Potential dieser Heterocyclen aufgezeigt werden, und wie dieses abzurufen ist.

2.1 Thermische N-O-Bindungsspaltung: Neuer Weg zu Lamellarin-Naturstoffen?

Wie schon in der Literatur [121] und in Abschnitt 1.2.2 beschrieben, neigen Tetrahydroisochinolin-fusionierte Isoxazoline je nach Substitutionsmuster zu einer wärmeinduzierten N-O-Bindungsspaltung. So weisen Systeme, die mindestens eine Carboxylfunktion an der Alkeneinheit führen, eine mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz zur Bildung der entsprechenden Pyrrolderivate auf, falls überschüssiges Alkin in der Reaktionslösung vorhanden ist. Lamellarin-Alkaloide, erstmals beschrieben durch Faulkner [122] und isoliert aus dem *molusc Lamellaria sp.* weisen ein analoges Grundmuster auf und haben in den letzten Jahren ein gesteigertes Interesse hinsichtlich ihrer Synthese und ihren pharmakologischen Eigenschaften hervorgerufen [123]. Eine der gängigen Synthesen geht von entsprechend substituierten Benzoisochinolininen aus, um in nachfolgenden 4 Stufen das entsprechende Lamellaringerüst aufzubauen. Die Gesamtausbeuten ausgehend vom noch zu synthetisierenden Benzoisochinolin liegen im Bereich zwischen 3% und 23% [193]. Von daher war es von Interesse einen neuen Zugang zu diesen Systemen zu erproben, der diese ausgehend von den entsprechenden Isoxazolininen in einer eleganten und effizienten Art und Weise eröffnen würde.

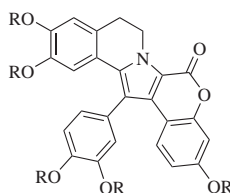


Abbildung 2.2: Lamellarin-Grundgerüst

Ausgangspunkt war die Beobachtung, daß sich bei der Darstellung vom Isoxazolin **24** und bei der Umsetzung von Nitron **10** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**A1**) bei -10°C und anschließender Erwärmung auf Raumtemperatur in Anwesenheit überschüssigen Alkins innerhalb von 72h die entsprechenden Pyrrolderivate ergaben.

Mechanistisch ist diese Umsetzung so zu erklären, daß das zunächst mittels [3+2]-Cycloaddition gebildete Isoxazolin eine thermisch induzierte N-O-Bindungsspaltung eingeht. Das intermediär gebildete Azirdin steht vermutlich im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Azomethinylid, einem 1,3-Dipol. Bei Reaktionsführung mit überschüssigem Alkin kommt es dann in einer weiteren dipolaren Cycloaddition zur Ausbildung des entsprechenden Indolizins, welches nach Eliminierung von HCOCO_2Me schließlich zur Bildung des Pyrrolderivates führt [121].

76 N-O-Bindungsspaltungen: Divergierende Differenzierung

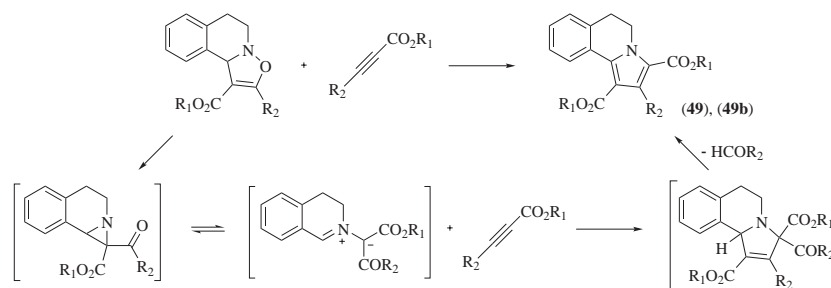


Abbildung 2.3: Darstellung von Pyrrolderivaten

Tabelle 2.1: Darstellung von Pyrrolderivaten

Eintrag	R ₁	R ₂	Ausbeute [%]
1	Et	Ph	kein Umsatz
2	Et	H	14 (49)
3	Me	CO ₂ Me	74 (49b)

Retrosynthetischer Ansatz des Lamellarins

Retrosynthetisch wird das Alkaloidgrundgerüst in einer analogen Reaktionssequenz aufgebaut. Der Unterschied ergibt sich bei der Verwendung des Alkins, welches mit dem intermediär gebildeten Azomethinylid zum resultierenden Indolizin cyclisieren soll. Unter Verwendung eines geeigneten substituierten Diphenylacethylens sollte das erwünschte Substitutionsmuster des Pyrrolderivates erhalten werden.

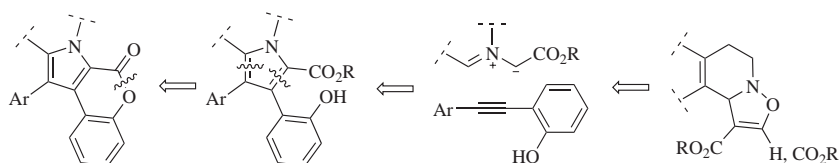


Abbildung 2.4: Retrosynthetischer Ansatz für das Lamellaringrundgerüst

Modellsynthese des Lamellarinderivats

Im Folgenden soll erläutert werden, wie eine Modellsynthese erprobt wurde, um Aufschluss darüber zu erhalten, ob eine derartige Reaktionssequenz auch zum

erwünschten Produkt führen würde. Hierzu kam das kommerziell erhältliche Diphenylacetylen zum Einsatz, da bei erfolgreicher Umsetzung eine analoge Umsetzung mit dem entsprechend substituierten Diphenylacetylen erfolgsversprechend sein sollte. Die Isoxazoline wurden bei verschiedenen Reaktionsbedingungen (Solvens, Temperatur, Äquivalente Diphenylacetylen etc.) und in verschiedenen Reaktionsführungen mit Diphenylacetylen zur Reaktion gebracht.

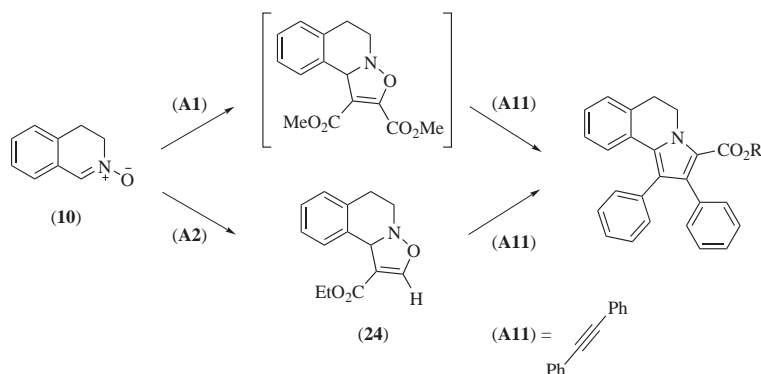


Tabelle 2.2: Versuch zur Synthese eines Lamellarinderivates

Eintrag	Edukt	Äquiv. A11	Solvens	T [°C]
1	24	1	CH ₂ Cl ₂	RT
1	24	1	CH ₂ Cl ₂	40
2	24	10	CH ₂ Cl ₂	40
3	24	1	THF	RT
4	24	1	THF	60
5	24	10	THF	60
6	24	1	C ₆ H ₆	RT
7	24	4	C ₆ H ₆	RT
8	24	1	C ₆ H ₆	80
9	24	10	C ₆ H ₆	80
10	24	1	C ₂ H ₄ Cl ₂	RT
11	24	4	C ₂ H ₄ Cl ₂	RT
12	24	1	C ₂ H ₄ Cl ₂	120
13	24	10	C ₂ H ₄ Cl ₂	120
14	10	1	CH ₂ Cl ₂	1) A1 bei -10 2) A11 bei RT
15	10	1	CH ₂ Cl ₂	1) A1 bei -10 2) A11 bei 40
16	10	1	C ₂ H ₄ Cl ₂	1) A1 bei -10 2) A11 dann 120
17	10	1	C ₂ H ₄ Cl ₂	1) A1 und A11 bei -10 dann 40

Bei keiner der Reaktionsführungen wurde jedoch eine Produktbildung beobachtet, bzw. konnte auch massenspektroskopisch auf keine Bildung eines der Zwischenprodukte geschlossen werden. Vermutlich liegt der Grund für das nicht Ablaufen der Reaktion zum einen im elektronischen zum anderen im sterisch größeren Anspruch der beiden Phenylgruppen. Wie auch schon bei der Synthese der Pyrrolidivate mit Acetylendicarbonsäuredimethylester und Propiolsäureethylester konnte der Trend beobachtet werden, daß bei elektronenärmeren Alkinen bessere Ausbeuten erzielt wurden.

2.2 Reduktive N-O-Bindungsspaltungen: Von Isoxazolinen und Aminocarbonylverbindungen

2.2.1 Versuch der Reduktion mittels SmI_2

Schon früh wurden Isoxazolidine als verkappte β -Aminoalkohole angesehen. Als Reduktionsverfahren eignet sich die Hydrogenolyse der N-O-Bindung mittels H_2 in Anwesenheit von Pd/C [124]. Probleme bereitet jedoch die schlechte Toleranz hinsichtlich vieler funktioneller Gruppen, so daß das Auffinden alternativer Reduktionsverfahren immer mehr in den Vordergrund rückt. Als ergänzende Methode zeigte sich, daß sich diese N-O-haltigen Heterocyclen in Anwesenheit von SmI_2 als homogenes Reduktionsmittel zu den entsprechenden hochfunktionellen Aminoverbindungen umsetzen lassen [125]. Vor allem in Hinblick auf eine Reaktionsführung an der festen Phase würde dieses lösliche Reduktionsmittel erhebliche Vorteile mit sich bringen. Mechanistisch wird die N-O-Bindung mittels Einelektronentransfer reaktiv gespalten.

Wendet man nun dieses Verfahren auf Isoxazoline, die ungesättigten Analoga an, würden aus diesen reaktiv β -Aminocarbonylverbindungen zugänglich gemacht werden. Die Arbeitshypothese beinhaltet einen Reaktionsmechanismus analog den Isoxazolidinen. Die N-O-Bindung sollte zunächst reaktiv gespalten werden. Nach Protonierung und Reduktion des verbleibenden Stickstoffradikals zum entsprechenden Amid erfolgt nach erneuter Protonierung ein tautomeres Gleichgewicht, welches schließlich die erwünschte β -Aminocarbonylverbindung ergeben sollte (Abbildung 2.5).

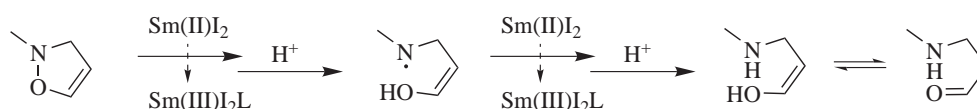


Abbildung 2.5: Arbeitshypothese zur reaktiven N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolinen mittels SmI_2

Vor diesem Hintergrund erschien es erfolgsversprechend und lohnenswert, eine derartige Umsetzung zu erproben. Hierzu wurden die Isoxazoline (Abbildung 2.6) in wasserfreiem Methanol, das als Solvens und Protonenquelle dienen sollte, gelöst und mit der entsprechenden Menge SmI₂-Lösung (0.1 M. Lösung in THF, kommerziell erhalten bei Aldrich) bei 0°C versetzt (Tabelle 2.3). Die Menge an Samariumreagenz sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, um Folgereaktionen mit den entstehenden Carbonylverbindungen zu vermeiden [126, 127].

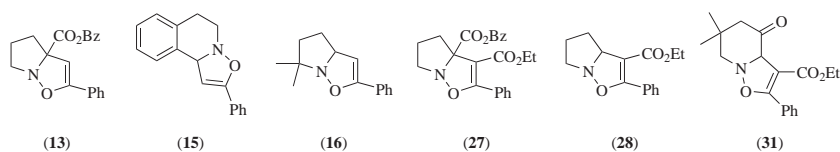


Abbildung 2.6: Verwendete Isoxazoline

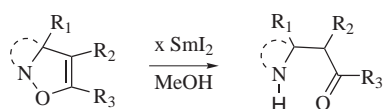


Abbildung 2.7: Versuch der SmI₂-Reduktion von Isoxazolinen

Tabelle 2.3: Übersicht der Samariumdiodidreduktionen

Eintrag	Isoxazolin	Äquiv. SmI ₂	t	Ausbeute [%]
1	13	5	16h	Zersetzung
2	13	2.2	3h	70 (50)
3	15	2.2	6h	61 (51)
4	16	2.2	5h	63 (52)
5	27	5	16h	Zersetzung
6	27	2.2	16h	Zersetzung
7	28	2.2	16h	Edukt
8	31	2.2	2h	62 (53)

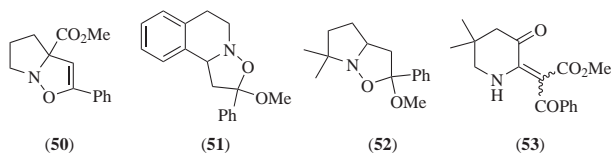


Abbildung 2.8: Produkte des Versuchs zur SmI₂-Reduktion von Isoxazolinen

Bei diesen Versuchen konnte je nach verwendetem Isoxazolin ein gravierender Unterschied in der Reaktivität gegenüber SmI_2 beobachtet werden. Abgesehen von den Umsetzungen des Isoxazolins **27**, bei dem auch bei Variation der SmI_2 -Äquivalente NMR-spektroskopisch nur auf unkontrollierte Zersetzung geschlossen werden konnte (Tabelle 2.3, Einträge 5 und 6), wurden bei den weiteren Beispielen einige Besonderheiten hinsichtlich Chemooselektivität des Samariumdiodids aufgezeigt. Das bei Isoxazolin **28** und 2.2 Äquivalenten SmI_2 kein Umsatz beobachtet wurde (Tabelle 2.3, Eintrag 7), ist zwar synthetisch uninteressant, ergibt aber im Zusammenhang mit den Ergebnissen der analogen Umsetzungen mit den Heterocyclen **15** und **16** (Tabelle 2.3, Einträge 2 und 3) einen interessanten Trend. So konnte auch bei diesen Systemen nach zwei Stunden kein Umsatz zu den erwünschten Aminocarbonylverbindungen beobachtet werden, jedoch konnten hier die entsprechenden Isoxazolidine mit einem Diastreomerenüberschuß (de = 100% bzw. de = 30%) isoliert werden, welche sich aus einer regioselektiven Methanolanlagerung an die Doppelbindung ergeben.

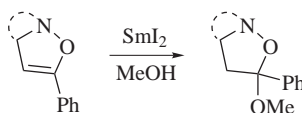


Abbildung 2.9: SmI_2 -induzierte Methanolanlagerung von Isoxazolin

Die Regioselektivität folgt der Markovnikov-Regel und es entsteht das Isoxazolidin, bei dem der Methoxysubstituent an den höher substituierten Kohlenstoff angelagert wird. Zwei weitere Besonderheiten ergaben sich bei den Isoxazolin **13** und **31**. Bei **13** fand die quantitative Umesterungsreaktion zum entsprechenden Methylester statt. Erwähnenswert sei hier, daß die Umesterungsreaktion nur beim Benzylester **13** beobachtet werden konnte, da der Ethylester bei **28** unter diesen Bedingungen erhalten bleibt. Eine weitere abweichende Chemooselektivität konnte bei Isoxazolin **31** beobachtet werden. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden wurde das entsprechende offenkettige Enaminon **53** in einer Ausbeute von 62% isoliert.

Elektronische Differenzierung der Methanolanlagerung

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse die elektronischen Doppelbindungseigenschaften der eingesetzten Isoxazoline zu vergleichen. Aufgrund des Ergebnisses, daß beim System **28** mit 2.2 Äquivalenten SmI_2 kein Umsatz zu beobachten war (Tabelle 2.17, Abbildung 2.10, links), während Isoxazolin **15** und **16** in Anwesenheit des Reduktionsmittels die entsprechenden Isoxazolidine (Tabelle 2.17, Abbildung 2.10, rechts) ergaben, wird klar ersichtlich, daß beim Über-

gang von elektronenarmen, funktionalisierten zu elektronenreicheren, unfunktionalisierten Doppelbindungen die Bereitschaft zunimmt, in Anwesenheit von Samariumdiiiodid Methanol regioselektiv an die Doppelbindung anzulagern (Abbildung 2.10).

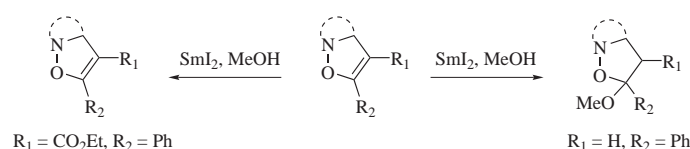


Abbildung 2.10: Selektivität der Methanolanlagerung

Dies ist insofern verwunderlich, da klassisch zu erwarten ist, daß die elektronenärmere Doppelbindung gegenüber eines nucleophilen Angriffes des Methanol aktivierter sein sollte und dadurch bereitwilliger zum entsprechenden Produkt reagieren würde. Ein entgegengesetzter Trend wurde jedoch bei den samarium-vermittelten Reaktionen beobachtet.

Dieser Befund kann prinzipiell auf der erhöhten Elektronendichte der Doppelbindung an den Isoxazolin **15** und **16** beruhen, das ein höheres π -Donorvermögen verursachen. Dieser Effekt würde eine Aktivierung der Doppelbindung durch eine π -Koordination zum Metallkern begünstigen (Abbildung 2.11) und somit den nucleophilen Angriff des Methanol einleiten. Gestützt wird diese Annahme dadurch, daß in Abwesenheit der Sm-Spezies keine Reaktion erfolgt. Ähnliche metallinduzierte Aktivierungen von unpolaren Doppelbindungssystemen wurden schon z.B. bei der Aminierung von Alkenen beobachtet [180].

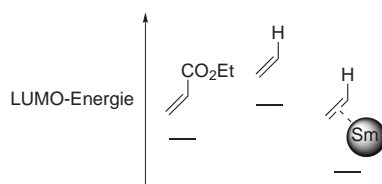


Abbildung 2.11: Elektronische Betrachtung der samariumkatalysierten Methanolanlagerung

Das eine entsprechende Reaktion mit elektronenarmen funktionalisierten Doppelbindungen nicht erfolgt, kann an deren abgeschwächten π -Donorvermögen liegen, bzw. anhand einer konkurrierenden Koordination an die Carbonylfunktion. Hierdurch wird die Koordination an die Alkeneinheit verhindert, so daß die Aktivierung der Doppelbindung nicht ausreicht, um die Methanolanlagerung zu induzieren. Diese Überlegung wird dadurch gestützt, daß, wie bei der Umsetzung

von Isoxazolin **13** aufgezeigt wurde, das Samariumdiiodid eine Umesterungsreaktion gegenüber der Methanolanlagerung favorisiert, sowie bei Isoxazolin **31** wahrscheinlich die Koordination an die Piperidincarbonylfunktion die Umlagerung zu **53** initiiert. Dies läßt den Schluß zu, daß bei Anwesenheit einer Carbonylfunktionalität keine Koordination an die Alkeneinheit erfolgt sondern die Oxophilie des Samariums die Reaktion bestimmt.

Stereochemische Betrachtung der Reaktion

Bei der Stereoselektivität der regioselektiven Reaktion ergeben sich prinzipiell vier Möglichkeiten der Diastereomerenbildung¹. Zum einen gibt es die Möglichkeit der Anti-Addition zum anderen die der Syn-Addition an die postulierte Samariumspezies, die ihrerseits ebenfalls zwei Möglichkeiten der facialen Differenzierung hat (Abbildung 2.12).

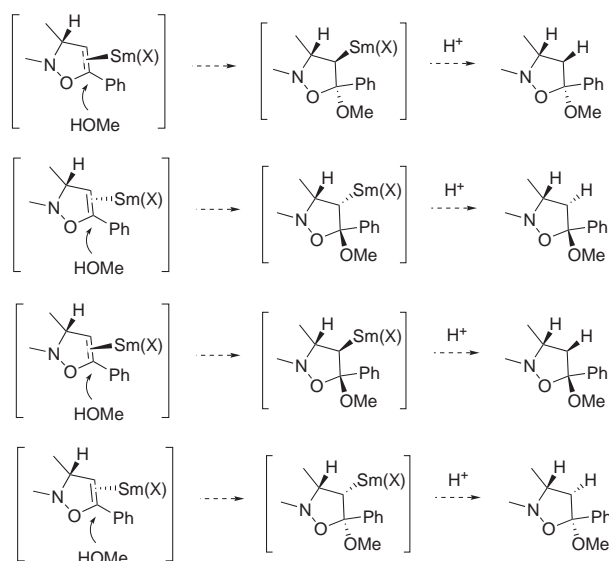


Abbildung 2.12: Stereochemische Betrachtung der Reaktion

Wie erwähnt konnte bei der Umsetzung mit dem Isoxazolin **15** jedoch die Bildung nur eines Diastereomers beobachtet werden (Tabelle 2.4).

¹Strenggenommen ergibt sich nur die Möglichkeit von zwei Diastereomeren. Um jedoch den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu beschreiben, wurde die entstehende Methylengruppe als weiteres stereogenes Zentrum definiert, um die relative Lage des eingeführten Protons vom Methanol zu beschreiben.

Tabelle 2.4: Diasteroselektivität

Eintrag	Isoxazolin	SmI ₂	Ausbeute [%]	de [%]
1	15	-	kein Umsatz	-
2	15	2.2	50	100
3	16	-	Kein Umsatz	-
4	16	2.2	60	30

Um den stereochemischen Verlauf der Reaktion nachzuvollziehen, wurde eine analoge Reaktionsführung mit deuteriertem Methanol (CH₃OD) durchgeführt. Hierzu wurde ein analoger Reaktionsansatz gewählt.

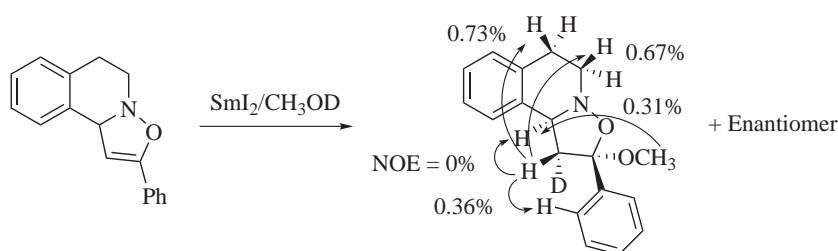


Abbildung 2.13: Stereochemische Untersuchung der Reaktion

Wie schon ¹H-NMR-spektroskopisch detektiert, wird beim Einsatz von CH₃OD nur ein Diastereomer gebildet². Aus dem Duplett von Duplett beim undeuterten Fall (Kopplung des C*H-Protons mit den diastereotopen Protonen der Methylengruppe) wird ein einziges Duplett. Diese Tatsache spricht für einen stereospezifischen Verlauf der Reaktion, bei der zunächst nur der Fall der *syn* oder *anti*-Hydromethanolisierung der Doppelbindung in Frage kommt. NOE-Experimente konnten aufgrund der schwachen NOE-Effekte jedoch nicht ganz eindeutig die relative Stereochemie der Verbindung bestimmen. Das Fehlen jeglicher gegenseitiger Verstärkung bei selektiver Einstrahlung auf die Frequenzen beider vicinaler Protonen lässt jedoch auf deren *trans*-Anordnung schließen. Desweiteren konnten die in Abbildung 2.13 angedeuteten, wenn auch schwachen NOE-Effekte beobachtet werden, die auf eine *syn*-Addition des Deuteriums und der Methoxygruppe zurückzuführen sind.

²Bei der deuterierten Verbindung gibt es die Möglichkeit vier tatsächliche Diastereomere zu bilden

Vorschlag für die regio- und diastereoselektive Methanolanlagerung

Anlehnend an Literaturhinweise, welche die Aminierung von nichtaktivierten Alkenen in Anwesenheit von Lanthanoiden beschreiben [184, 185], und der Tatsache, daß Samariumdiiodid eine starke Lewisäure darstellt [188] kann folgender Katalysezyklus in Betracht gezogen werden.

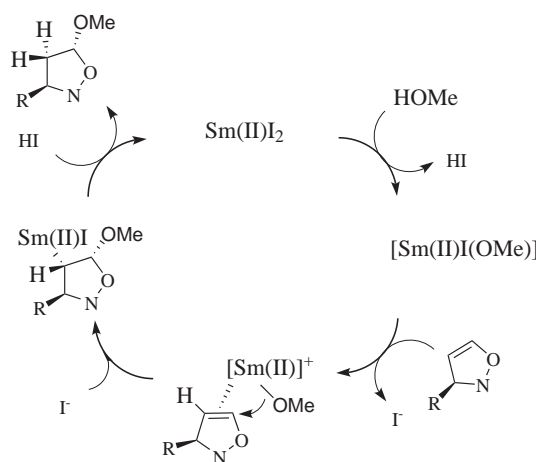


Abbildung 2.14: Vorschlag zur Samarium-vermittelten Methanolanlagerung

Zunächst erfolgt ein Methoxy/Iodidaustausch am SmI_2 . Anschließende Koordination der Samariumspezies an die sterisch günstigere diastereotopie Seite der Alkeneinheit unter Verlust eines weiteren Iodidliganden ergibt den postulierten kationischen Sm(II) -Alken- π -Komplex. Als nächster Schritt erfolgt eine markovnikovselektive Insertion der Doppelbindung in die Sm -Sauerstoffbindung. Abschließende Protonierung der zum Methoxysubstituent *syn*-stehenden Alkylsamariumspezies ergibt das isolierte Isoxazolidin.

2.2.2 Reduktion mittels elementarem Zink

Aufgrund ihrer biologischen und pharmakologischen Relevanz, sowie als Zwischenstufe zur Darstellung vieler stickstoffhaltiger Naturstoffe gibt es seit je her ein großes Interesse an β -Aminocarbonylverbindungen [120]. Speziell die vom Pyrrolidingrundgerüst abgeleiteten Derivate bieten einen interessanten Zugang zu Pyrrolidinalkaloiden wie z.B. (-)Ruspolinon (Abbildung 2.20) [128]. So liegt heutzutage ein Hauptaugenmerk der organischen Synthese auf neuen Syntheserouten um solche Systeme effizient und kostengünstig zugänglich zu machen. Eine Synthesestrategie über Isoxazoline als verkappte β -Aminocarbonylverbindungen, bietet aufgrund der großen Bandbreite an zugänglichen Precursoren und anschließender reduktiver Bindungsspaltung hierzu eine interessante Variante. Zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolinen ist bislang nur die palladiumkatalysierte Hydrierung beschrieben [124]. Aufgrund der schlechten Kompatibilität mit vielen funktionellen Gruppen, wie z.B. Benzylester, ist es wünschenswert neue bzw. selektivere Methoden zu erproben, welche die Anwesenheit dieser Gruppierungen tolerieren.

Die diesbezüglich ernüchternden Ergebnisse, welche mittels SmI_2 als Reduktionsmittel erzielt wurden (Abschnitt 2.2.1), sollten schließlich durch eine alternative Methode mittels Zink in Anwesenheit von Säuren verbessert werden (Abbildung 2.15). Diese Methode begründet sich einerseits in der schwachen Lewisacidität des Zink, so daß eine katalysierte Anlagerung von Methanol, Umesterungs- und Umlagerungsreaktionen wie sie beim SmI_2 zu beobachten waren (Abschnitt 2.2.1), ausgeschlossen werden sollten. Zum anderen sollte Zink als zwei-Elektronendonator fungieren und so die Wahrscheinlichkeit von reaktiven Zwischenstufen wie z.B. Radikalen (siehe Reaktionsmechanismus der Samariumdiodidsplattung) minimieren. Erstaunlicherweise, findet sich in der Literatur jedoch kein Hinweis darauf, daß eine solche Reaktionssequenz mit Isoxazolinen erfolgreich erprobt worden ist.

Als allgemeine Arbeitsvorschrift wurde das entsprechende Isoxazolin in Ethanol als Protonendonator gelöst und mit elementarem Zink (Staub) in Anwesenheit von 2N HCl versetzt. Um einen möglichen Substituenteneffekt auf das Reduktionsverhalten zu untersuchen, wurden analoge Reaktionsführungen mit verschiedenen Isoxazolinen durchgeführt, die sich wesentlich im Substitutionsmuster des Isoxazolinsystems unterschieden (Abbildung 2.16).



Abbildung 2.15: Arbeitshypothese zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolinen mittels elementarem Zink.

86 *N-O-Bindungsspaltungen: Divergierende Differenzierung*

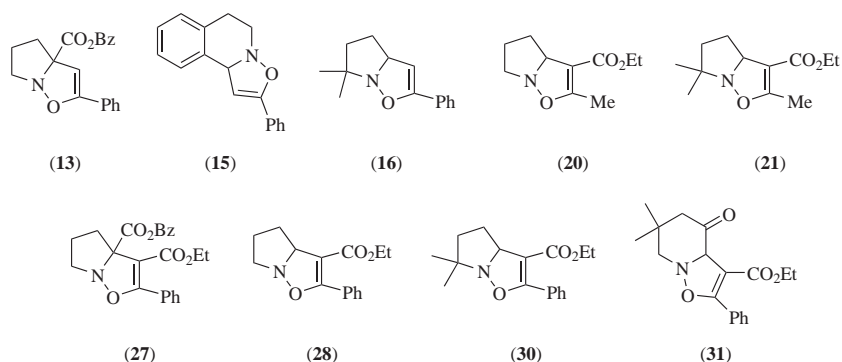


Abbildung 2.16: Verwendete Isoxazoline

Tabelle 2.5: Reduktive N-O-Bindungsspaltung mittels elementarem Zink

Eintrag	Isoxazolin	t [h]	Ausbeute [%]
1	27	16	kein Umsatz
2	20	2	Zersetzung
3	21	2	Zersetzung
4	28	2	Zersetzung
5	30	2	Zersetzung
6	31	2	Zersetzung
7	13	1	43 (54)
8	15	1	51 (55)
9	16	1	60 (56)

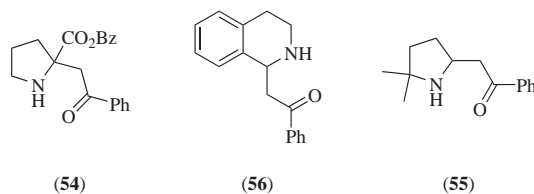


Abbildung 2.17: Produkte der Zn-Reduktion von Isoxazolin

So konnte bei diesen Umsetzungen ein erheblicher Einfluß der Substituenten auf die Reaktivität gegenüber einer Reduktion beobachtet werden. Während sich Isoxazolin **27** als reduktionsunempfindlich erwies und keine Reaktion beobachtet

werden konnte, fand sich bei den Isoxazolinen **20**, **21**, **28**, **30** und **31** die im Produkt eine 1,3-Dicarbonylverbindung ergeben würden, lediglich Zersetzung (Tabelle 2.5, Einträge 2 bis 6). Als alleiniges Zersetzungsprodukt konnten die entsprechenden β -Ketoester detektiert werden (Abbildung 2.18, oben). Mechanistisch ist diese Tatsache möglicherweise so zu deuten, daß nach erfolgter reduktiver Spaltung der N-O-Bindung die entstehende Amino-Dicarbonylverbindung nicht stabil gegenüber einer C-C-Bindungsspaltung ist, und unter einer entsprechenden Iminbildung der Ketoester freigesetzt wird.

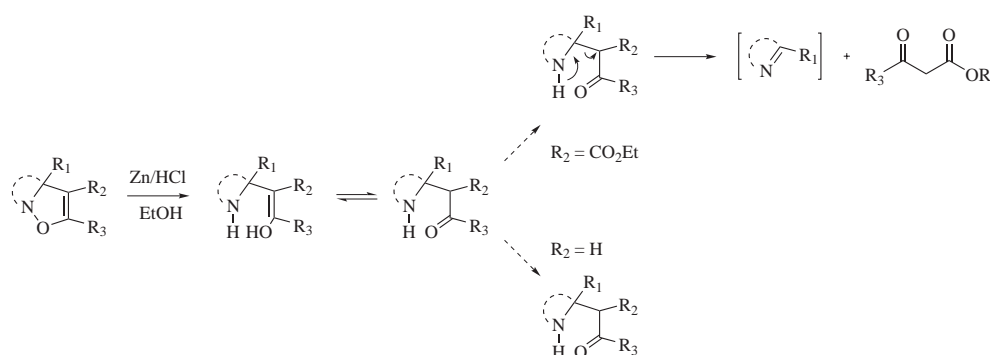


Abbildung 2.18: Vorschlag zur reduktiven Zersetzung von Isoxazolinen

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine analoge Reaktionsführung mit den Isoxazolinen **13**, **15** und **16** durchgeführt, da diese im Produkt eine mono-Carbonylfunktion ergeben würden und sich gegenüber einer C-C-Bindungs-Spaltung als stabiler erweisen sollten (Abbildung 2.18, unten). Anhand dieser Arbeitshypothese konnten schließlich die erwünschten β -Aminocarbonylverbindungen in guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 2.5, Einträge 7, 8 und 9).

2.3 Von Palladium und Isoxazolinen

Wie erwähnt können Isoxazoline als verkappte Aminocarbonylprecursoren betrachtet werden. Sie besitzen jedoch aufgrund ihres ungesättigten Charakters auch eine latente Enamincarbonylfunktion, welche theoretisch mittels Umlagerung unter Erhalt der Gesamtoxidationsstufe abrufbar ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht eine palladiumkatalysierte Umlagerungsreaktion zu entwickeln, welche diese aus C3-*H*-substituierten Isoxazolinen zugänglich machen sollte.



Abbildung 2.19: Enaminone aus C3-*H*-Isoxazolinen

Enamin-Carbonyl-Bausteine sind aufgrund ihrer biologischen und pharmakologischen Relevanz [129] und als Zwischenstufen im Aufbau komplexer Naturstoffe [130] von großem Interesse, so z.B. zur Darstellung einer Vielzahl von Heterocyclen [131, 132]. Desweiteren ermöglicht die Enaminonstruktur aufgrund ihrer ambidenten elektronischen Eigenschaften ein breites Spektrum an Folgechemie, so daß in den letzten Jahren eine intensiviertere Suche nach neuen Darstellungsmethoden und Reaktionen ausgehend von diesen stattgefunden hat [133, 134]. Die Synthese von Enaminonen über Isoxazoline wäre durch die einfache Darstellung der Isoxazoline und der großen Bandbreite an unterschiedlichen Systemen eine interessante Alternative zu den klassischen Zugängen [135].

2.3.1 Mögliche Anwendungen

Um das eventuelle Potential dieser Umlagerungsreaktion zu veranschaulichen sei z.B. die retrosynthetische Analyse (Abbildung 2.21) für das Pyrrolidin-Alkaloid (-)-Ruspolinon (Abbildung 2.20) dargestellt. In der Literatur findet sich eine siebenstufigen Synthese, bei der das Alkaloid mit einer Gesamtausbeute von 26% synthetisiert wurde [128].

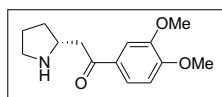


Abbildung 2.20: (-)-Ruspolinon

Retrosynthetischer Ansatz mittels palladiumkatalysierter Umlagerung

Nach einer 1,3-dipolaren Cycloaddition von Pyrrolidin-*N*-Oxid an das kommerziell erhältliche Alkin würde das entstehende Isoxazolin einer Pd-katalysierten Umlagerungsreaktion unterworfen. Anschließende asymmetrische Hydrierung der Doppelbindung könnte das Alkaloid in nur 3 Stufen zugänglich machen (Abbildung 2.21).

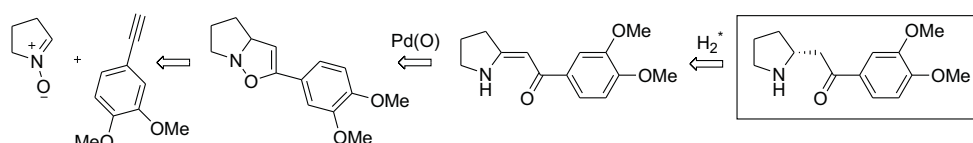


Abbildung 2.21: Retrosynthetischer Ansatz für (-)-Ruspolinon

2.3.2 Anwendung auf C3-*H*-substituierte Isoxazoline

Ausgangspunkt für diese Arbeiten war die Suche nach neuen Reduktionsverfahren um eine effiziente und chemoselektive N-O-Bindungsspaltung zu erreichen. Bei einem ersten Versuch wurde jedoch erstaunlicherweise die Beobachtung gemacht, daß bei Versetzung von C3-*H*-Isoxazolinen mit 20 mol% Pd-Katalysator in Anwesenheit von HSiEt_3 nicht die reduzierte Spezies isoliert wurde, sondern erhebliche Mengen an dem entsprechenden Enaminon produziert wurden. Vor diesem Hintergrund erschien es lohnenswert eine derartige Umsetzung zu einem allgemeinen Reaktionsprinzip zu entwickeln. Als Ausgangssysteme wurden nun Isoxazoline herangezogen, die sich in ihren elektronischen und strukturellen Eigenschaften stark voneinander unterscheiden (Abbildung 2.23), um so die Grenzen der Reaktion auszuloten. In ersten Versuchen wurde eine Reaktionsführung in Dichlormethan gewählt, bei der das jeweilige Isoxazolin mit 20 mol% Pd-Katalysator und vier Äquivalenten HSiEt_3 versetzt und bei Raumtemperatur gerührt wurde (Abbildung 2.22). Um zu untersuchen, ob Zusätze in Form von Base oder Chloriden eventuell einen Einfluß auf die Produktbildung haben, wurden Versuche unter Zusatz von Triethylamin bzw. $\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$ unternommen.

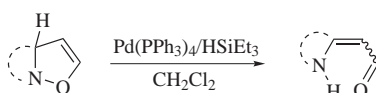


Abbildung 2.22: Palladiumkatalysierte Umlagerungen von C3-*H*-substituierten Isoxazolinen

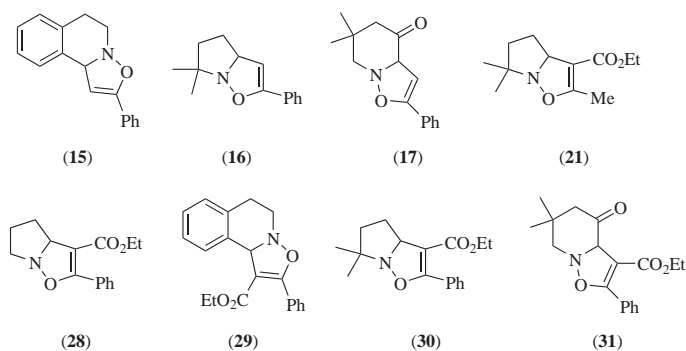


Abbildung 2.23: Ausgangssysteme für die palladiumkatalysierten Umlagerungen

Tabelle 2.6: Palladiumkatalysierte Umlagerungen von C3-*H*-substituierten Isoxazolinolen

Eintrag	Isoxazolin	Zusätze	t	Ausbeute [%]
1	28	-	16h	10 (57)
2	28	NEt ₃	16h	10
3	28	NBu ₄ Cl	7d	-
4	30	-	16h	56 (58)
5	21	-	16h	35 (59)
6	16	-	16h	70 (60)
7	31	-	5h	35 (61)
8	17	-	3.5h	40 (62)
9	15	-	16h	30 (63)
10	29	-	16h	Zersetzung

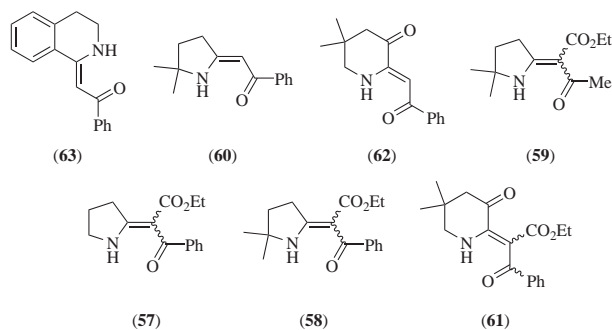


Abbildung 2.24: Produkte der palladiumkatalysierten Umlagerungen

Nach einer Reaktionszeit von 16 h konnte bei allen Umsetzungen neben einem Ausfallen von elementarem Palladium, welches zum Teil kolloidal in Lösung verbleibt, die gewünschten α,β -ungesättigten β -Aminocarbonylverbindungen isoliert werden. In Abhängigkeit des Substitutionsmusters konnte jedoch ein erheblicher Einfluß auf die Reinheit und dementsprechend auch Ausbeute der Reaktion beobachtet werden (Tabelle 2.6). So konnten bei Isoxazolin **28** neben 10% umgelagertem Produkt erhebliche Mengen an 1,3-Dicarbonylverbindung isoliert werden. Eine drastische Steigerung der Ausbeute an Produkt konnte durch Übergang vom Pyrrolidininfusionierten **28** zu Dimethylpyrrolidininfusionierten Isoxazolinen **30** und **21** erzielt werden (Tabelle 2.6, Einträge 4 und 5). **58** fällt als Isomerengemisch im Verhältniss von 72:28 an (bestimmt über $^1\text{H-NMR}$). Eine säulenchromatographische Auftrennung des Isomerengemisches konnte aufgrund des identischen Laufverhaltens jedoch nicht bewerkstelligt werden. Wie im folgenden noch erläutert wird, handelt es sich bei dem Überschußisomer wahrscheinlich um die *E*-konfigurierte Verbindung (Abschnitt 2.3.3). Neben den Enaminonen konnte auch bei diesen Umsetzungen wiederum das Entstehen der entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindung beobachtet werden, welches die Vermutung zuläßt, daß bei dieser Reaktion zwei konkurrierende Reaktionspfade existieren. Die besten Ergebnisse konnten mit Isoxazolin **16** erzielt werden (Tabelle 2.6, Eintrag 6). Die umgelagerte Verbindung fällt ausschließlich in Form der *cis*-Verbindung an. Diese konnte anhand der NH-Verschiebung im $^1\text{H-NMR}$ ($\delta = 11$ ppm) bestimmt werden. Diese Tieffeldverschiebung weist auf eine N-H-O Wasserstoffbrückenbindung hin, die nur im Falle des *Z*-Isomers ausgebildet werden kann. Bei dieser Reaktion konnte die Bildung des Zersetzungsproduktes nicht beobachtet werden. Nun wurde ausgelotet, inwiefern strukturelle Gegebenheiten den Verlauf der Reaktion beeinflussen können. Hierzu wurden die Isoxazoline **17** und **31** den selben Reaktionsbedingungen unterworfen. Hierbei konnte das erwünschte Produkt ausgehend vom **31** nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden in einer Ausbeute von 35% isoliert werden. Erneut wurde das monocyclische Produkt in Form beider Regioisomere isoliert, welche säulenchromatographisch nicht aufzutrennen waren. Ausgehend von Isoxazolin **17** konnte das erwünschte Produkt nach einer Reaktionszeit von 3.5 h in einer Ausbeute von 40% isoliert werden.

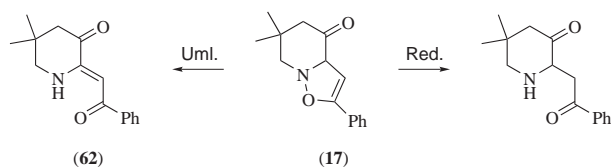


Abbildung 2.25: konkurrierende Reaktionspfade der palladiumkatalysierten Umlagerungen

Bei dieser Umsetzung konnte jedoch massenspektroskopisch auch die nun unerwünschte reduzierte Verbindung identifiziert werden. Dies zeigt, daß es sich hierbei um zwei konkurrierende Reaktionen handelt, wobei der reduktive Anteil im Unterschuß produziert wird. Bei der reduzierten Verbindung handelt es sich um eine instabile Verbindung (Zersetzung nach 5d bei -20°C) was eine weitere Charakterisierung nicht zuließ.

2.3.3 Zuordnung der Doppelbindungsisomere mittels der Wasserstoffbrückensignale im ^1H -NMR

Um eine Zuordnung der Doppelbindungsisomere zu treffen, wurden die N-H-Protonen als spektroskopische Sonden herangezogen. So beobachtet man bei den verschiedenen Isomeren einen gravierenden Unterschied der N-H-Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum. Dabei ruft in einem aprotischen Lösungsmittel das N-H-Proton eines Isomeres ein Signal bei ca. 9 ppm hervor während für das Proton des anderen Isomeren ein Tieffeldshift bis hin zu 11 ppm beobachtet wird (Abbildung 2.26). Dies ist anhand der unterschiedlichen Ausprägung der intramolekularen N-H-O-Wasserstoffbrückenbindung zu begründen. Um nun eine eindeutige Zuordnung zu treffen, wurden Enaminone herangezogen, die entweder nur eine Ketofunktion bzw. nur eine Esterfunktion aufweisen. Da diese Verbindungen ausschließlich in Form eines Doppelbindungsisomers anfallen, kann anhand des Vergleichs der N-H-Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum schließlich eine eindeutige Zuordnung der Produktisomere getroffen werden.

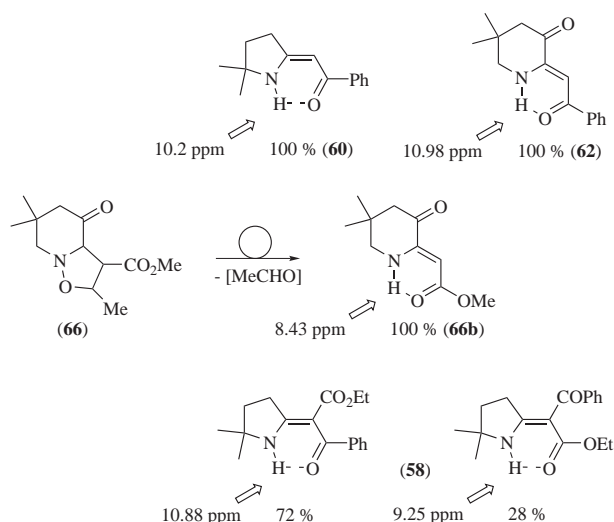


Abbildung 2.26: *E-Z*-Isomerenzuordnung von Enaminonen

Tabelle 2.7: *E-Z*-Isomerenzuordnung von Enaminonen

Enaminon	<i>E</i> -Isomer [%]	<i>Z</i> -Isomer [%]
63	0	100
60	0	100
62	0	100
66b	0	100
58	72	28
61	7	93
57	71	29

Es zeigte sich, daß das Proton der N-H-O-Ketowasserstoffbrücke (Verbindungen **60**, **62** und **63**) eine chemische Verschiebung von 10-11 ppm zeigt, während die N-H-O-Esterwasserstoffbrücke bei **66b** eine Verschiebung von 8-9 ppm aufweist. Hierdurch konnte bei den Verbindungen, die Isomere ausbilden, eine eindeutige Zuordnung getroffen werden (Tabelle 2.7).

2.3.4 Untersuchungen zur katalytisch aktiven Spezies

Zur Untersuchung, um welche katalytisch aktive Palladiumspezies es sich bei dieser Reaktion handelt, wurden im folgenden Versuche durchgeführt, die einen Einblick in den Katalysezyklus ermöglichen sollten. Hierbei wurden im Speziellen Hinweise gesucht, die auf eine aktive Beteiligung der jeweiligen Reagenzien sowie auf das Zeitfenster des katalytischen Verlaufs der Reaktion geben sollten. Um auszuschließen, daß die Reaktion von einem der eingesetzten Reagentien allein bewerkstelligt wird, wurden Synthesen bei gleichen Bedingungen durchgeführt, bei denen das Isoxazolin mit jedem einzelnen der eingesetzten Reagentien zur Reaktion gebracht wurde. Um der Beobachtung Rechnung zu tragen, daß bei sämtlichen Reaktionen elementares Palladium in kolloidaler Form entsteht und eventuell dieses die Reaktion katalysiert, wurde eine Reaktion durchgeführt, bei der das Isoxazolin mit Pd/C versetzt wurde. Das Zeitfenster der katalytisch aktiven Spezies wurde zu bestimmen versucht, indem die Reaktanten zu verschiedenen Zeitpunkten der Reaktion zugegeben wurden.

Tabelle 2.8: Untersuchungen zur katalytisch aktiven Spezies

Eintrag	t ₁	t ₂	t ₃	Umsatz [%]
1	28	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2)	-	0
2	28	HSiEt ₃ (4)	-	0
3	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2) HSiEt ₃ (4)	28	-	0
4	28	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2)	HSiEt ₃ (4)	100
5	28	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2) HSiEt ₃ (4)	-	100
6	28	Pd(dba) ₂ (0.2) HSiEt ₃ (4)	-	100
7	28	Pd/C	-	0
8	Pd(PPh ₃) ₄	HSiEt ₃ (4)	-	Pd _{kollo.}
9	27	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2) HSiEt ₃ (4)	-	0
10	26	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2) HSiPh ₃ (10)	-	0
11	28	Pd(OAc) ₂ (0.2)	-	0
12	28	Pd(oTol) ₂ Cl ₂ (0.2)	-	0

^a In Klammern sind die jeweiligen Äquivalenten aufgezeigt, **26**, **27** und **28** sind die jeweilig eingesetzten Isoxazoline

Folgende Erkenntnisse wurden aus den durchgeführten Versuche gewonnen:

- ⇒ weder Pd(PPh₃)₄ noch das Silan allein sind katalytisch aktiv (Tabelle 2.8, Einträge 1 und 2).
- ⇒ elementares Palladium in Form von Pd/C oder dem kolloidal gelöstem Zersetzungsprodukt Pd_{elem} scheiden ebenfalls als katalytisch aktive Spezies aus (Tabelle 2.8, Einträge 7 und 3).
- ⇒ die katalytisch aktive Spezies bildet sich zwischen den Modifikationen Pd(PPh₃)₄ und Pd_{elem} in Anwesenheit von Silan.
- ⇒ Palladium(II)-Salze in Form von Pd(OAc)₂ oder Pd(o-Tol)₂Cl₂ sind katalytisch inaktiv (Tabelle 2.8, Einträge 11 und 12).
- ⇒ Pd(dba)₂ in Anwesenheit von Silan generiert ebenfalls eine katalytisch aktive Spezies (Tabelle 2.8, Eintrag 6).
- ⇒ bei Verwendung von Isoxazolinen ohne C3-*H*-Substituent erfolgt keine Reaktion (Tabelle 2.8, Einträge 9 und 10).

Es stellt sich nun die Frage in wie weit das Silan eine aktive Rolle bei der

Generierung einer katalytisch aktiven Palladiumspezies spielt, denn Beobachtungen zeigen, daß weder das kolloidal gelöste Pd_{elem} noch eine elektronisch und koordinativ ungesättigte Pd-Phosphanspezies die katalytisch aktive Spezies stellen. Daß eine verwandte Umsetzung mit Endoperoxiden bereits mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ stattfindet [139] (Abbildung 2.27), könnte anhand der unterschiedlichen Redox-potentiale der O-O-Bindung im Vergleich zur N-O-Bindung gedeutet werden. So erscheint die oxidative Insertion in eine O-O-Bindung schon mit einer homoleptischen koordinativ und elektronisch ungesättigten Pd-Phosphanspezies möglich. In der Annahme, daß die N-O-Bindung gegenüber einer Reduktion stabiler sein sollte, könnte davon ausgegangen werden, daß das Reduktionspotential des phosphansubstituierten Palladiums nicht mehr ausreicht, um die oxidative Insertion zu vollziehen. Formuliert man jedoch die Generierung einer H-Pd-Si-Spezies durch oxidative Insertion von Palladium(0) in die H-Si-Bindung, was in Form stabiler Komplexe literaturbekannt ist [136, 137], sollte eventuell eine Steigerung der Elektronendichte am Palladium (EN: H = 2.1, Si = 1.9, P = 2.1) erreicht werden, so daß schließlich die Insertion mit einem intermediär gebildeten ungesättigten H-Si-Palladium-Komplex gelänge (Abbildung 2.27). Literaturhinweisen zufolge rufen Silylsubstituenten einen sehr starken *trans*-Effekt hervor und stellen sehr starke σ -Donorliganden dar, die eine Generierung von reaktiven, elektronisch und koordinativ ungesättigten Metallzentren stark beschleunigen [194].

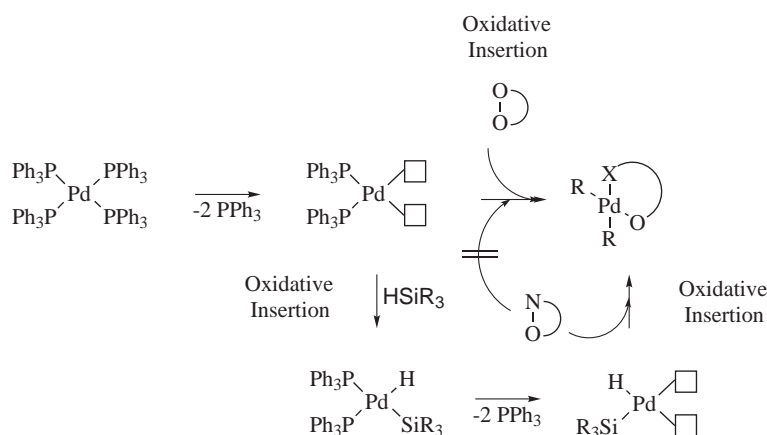
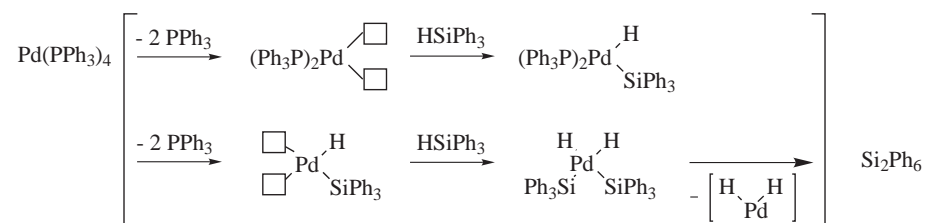


Abbildung 2.27: Vorschlag zur Generierung der katalytisch aktiven Spezies

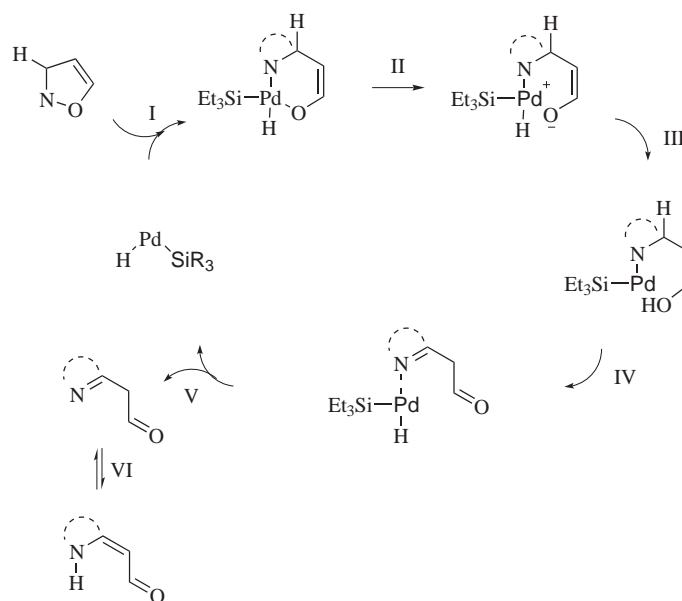
Unterstützt wird die Hypothese der intermediär koordinativ ungesättigten Hydridopalladaspezies durch die Beobachtung, daß bei Einsatz von HSiPh_3 während der Reaktion erhebliche Mengen an Hexaphenyldisilan als Nebenprodukt anfallen.

Abbildung 2.28: Palladiumkatalysierte Nebenreaktion zu Si_2Ph_6

Dieses kann nach erneuter oxidativer Insertion einer koordinativ ungesättigten Hydridopalladaspezies in eine weitere H-Si-Bindung mit anschließender reduktiver Eliminierung des Disilans gebildet werden (Abbildung 2.28).

2.3.5 Vorschlag zum Mechanismus der palladiumkatalysierten Umlagerung von C3-*H*-substituierten Isoxzolin

Aufgrund der Beobachtungen, die während dieser Arbeit gemacht wurden, kann nun folgender Katalysezyklus postuliert werden (Abbildung 2.29)

Abbildung 2.29: Mechanismus-Vorschlag zu der palladiumkatalysierten Umlagerung von C3-*H*-substituierten Isoxzolin

Zunächst erfolgt in einer vorgelagerten Reaktion die Generierung einer katalytisch aktiven Pd(II)-Spezies aus $\text{Pd(PPh}_3)_4$ und HSiEt_3 (siehe Abbildung 2.27).

Oxidative Insertion (I, Abbildung 2.29) von Pd(II) in die N-O-Bindung des Isoxazolins resultiert in dem formulierten Pd(IV)-Palladacyclus. Aufgrund der hohen geometrischen Anforderung und der Notwendigkeit einer freien Koordinationsstelle am Metall für einen β -Hydrid-Shift wird angenommen, daß eine Ablösung des Enolatliganden (II, Abbildung 2.29) gefolgt von der Deprotonierung am Palladium durch das Enolat (III, Abbildung 2.29) die geometrischen und koordinativen Voraussetzungen für den nachstehenden β -Hydrid-Shift (IV, Abbildung 2.29) schaffen. Geschlossen wird der postulierte Katalysezyklus durch Dekomplexierung (V, Abbildung 2.29) der katalytisch aktiven Hydridosilapalladium(II)-Spezies und Freisetzung der Imincarbonylverbindung, welche im tautomeren Gleichgewicht mit dem entsprechenden Enaminon steht (VI, Abbildung 2.29).

Ein Katalysezyklus, der nicht mehr über Pd(0)-Pd(II) sondern von einer katalytisch aktiven Pd(II)- und Pd(IV)-Spezies getragen wird, erscheint auf den ersten Blick unplausibel. In den letzten Jahren finden sich jedoch in diesem Zusammenhang vermehrt Literaturhinweise, welche auch für die Heck-Reaktion immer häufiger diesen Oxidationsstufenwechsel in Betracht ziehen. So berichteten Herrmann [143] und Milstein [144] den Einsatz von wohldefinierten Pd(II)-Palladacyclen in Heckkupplungsreaktionen, bei denen im Verlauf der Reaktion keine Pd(0)-Spezies detektiert werden konnte, so daß hierfür erstmals ein Pd(II,IV)-Redoxsystem formuliert wurde. Diese Arbeitshypothese wurde fortan auch von theoretisch arbeitenden Gruppen aufgegriffen [145], mit dem Ergebnis, daß eine derartige Reaktionssequenz als wahrscheinlich gilt.

2.3.6 Reduktive Zersetzung von Isoxazolinen mittels Palladium/Silan

Wie bei bisherigen Umsetzungen beobachtet werden konnte, werden bei allen Reaktionen, ausgenommen Isoxazolin **16** (Tabelle 2.6), erhebliche Mengen der entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindung isoliert. In Abschnitt 2.2.2 wurde bereits aufgezeigt, daß diese Zersetzungsreaktion mittels reduktiver N-O-Bindungsspaltung erklärt werden kann. So beobachtet man bei Versetzen der entsprechenden Isoxazoline mit $\text{Zn}_{\text{elem}}/\text{HCl}$ in Ethanol eine analoge Reaktionssequenz (Abschnitt 2.2.2). Dadurch erscheint es plausibel, für die Konkurrenzreaktion der Palladium-katalysierten Umlagerungsreaktion ebenfalls einen reduktiven Zersetzungsmechanismus in Betracht zu ziehen. Hier ergeben sich jedoch mehrere Möglichkeiten, wie diese Reduktion verlaufen kann (Abbildung 2.30).

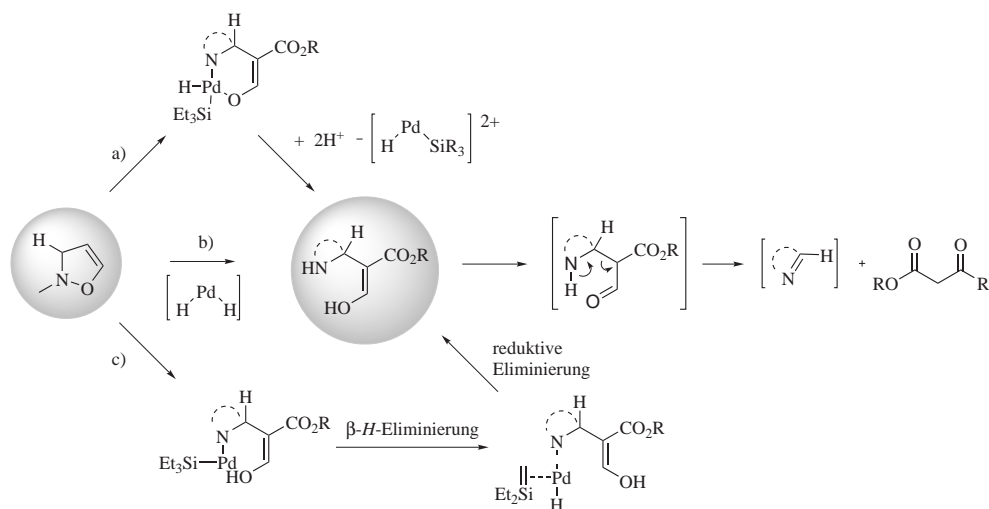


Abbildung 2.30: Reduktive Abbaumechanismen von Isoxazolinen mittels Palladium/ HSiEt_3

Zum einen kann die reductive Zersetzung analog zu Noyori [139–141] über eine Elektronentransferreaktion formuliert werden [Abbildung 2.30, a)], jedoch spricht das Fehlen einer Protonenquelle im Reaktionsmedium gegen eine derartige Abfolge. Plausibler erscheint in diesem Zusammenhang eine Diskussion über die Rolle der koordinativ ungesättigten Palladiumspezies in Zusammenhang mit dem Triethylsilylliganden. Hierbei ergeben sich prinzipiell zwei Möglichkeiten [Abbildung 2.30, b) und c)]. Einerseits kann bei der Generierung der koordinativ ungesättigten H-Pd-SiEt_3 -Spezies schon im Vorfeld der oxidativen Insertion eine β -H-Eliminierung mit einem der Ethylsubstituenten erfolgen oder aber auch über einen zu Abbildung 2.28 analogen dargestellten Reaktionsmechanismus. Die dabei entstehende Dihydrido-Palladaspezies wäre in der Lage die N-O-Bindung reaktiv zu spalten und hierdurch die nachfolgende Zersetzung zu induzieren [Abbildung 2.30, b)]. Solche Reduktionssysteme, die auf Pd(0)/HSiR_3 -Kombinationen basieren sind schon vielfach beschrieben und mittlerweile von synthetischem Interesse, wie z.B. die reductive Spaltung von Benzylestern [187] bzw. Hydrierung von Alkinen [142]. Andererseits ergibt sich eine analoge Möglichkeit nach erfolgter oxidativer Insertion [Abbildung 2.30, c)]. In der Annahme, daß der Enolatligand vom Palladium-Komplex abdissoziiert und diesen auch deprotoniert, kann in diesem Stadium der Reaktion eine zur gewünschten β -H-Eliminierung konkurrierende β -H-Eliminierung von Seiten des Ethylsubstituenten erfolgen. Nach reaktiver Eliminierung von R_2NH und Freisetzung der entsprechenden Palladiumspezies wäre die Zersetzungsreaktion eingeleitet.

2.3.7 Versuch zur Optimierung der Reaktion

Die Anwendung dieser Ergebnisse im Sinne einer erwünschte Reaktionsoptimierung führte zur Schlußfolgerung, eine Reaktion durchzuführen, bei der das eingesetzte Silan über keinen β -H-haltigen Substituenten verfügt. Hierzu wurden Triphenylsilan, Hexaphenyldisilan und Trichlorsilan in Betracht gezogen. Letzteres sollte laut Literatur die stabilsten H-Pd-Si-Komplexe bilden, eine Grundvoraussetzung der Katalyse. Hexaphenyldisilan wurde außer zu einer möglichen Optimierung auch aus der Überlegung herangezogen, daß aufgrund des fehlenden Hydridsubstituenten ein Hinweis darauf gefunden werden sollte, ob das nach erfolgter oxidativer Insertion postulierte Hydrid am Palladium (Abbildung 2.29) aktiv an der Umlagerungsreaktion beteiligt ist. Desweiteren sollten bei erfolgreicher Umsetzung die Katalysatormenge und die Menge an HSiR_3 variiert werden, um eine möglichst kostengünstige und effiziente Durchführung zu erzielen. Hierzu wurden Reaktionsführungen gewählt, bei denen das Isoxazolin in Anwesenheit von variierenden Mengen $\text{Pd(PPh}_3)_4$ und Silan bei der entsprechenden Temperatur (Abbildung 2.31, Tabelle 2.9) in CH_2Cl_2 umgesetzt wurde.

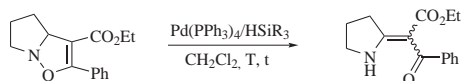


Abbildung 2.31: Optimierungsreaktionen der palladiumkatalysierten Umlagerung von C3-H-Isoxazolin

Tabelle 2.9: Optimierungsreaktionen der palladiumkatalysierten Umlagerung von C3-H-Isoxazolin

Eintrag	R	mol % Kat.	Äquiv. Silan	T T [°C]	t	Umsatz ^a [%]	Ausbeute [%]
1	Ph_6Si_2	20	10	RT	3d	-	-
2	Ph_6Si_2	20	10	40	3d	-	-
3	Ph	20	1	40	1d	ca. 50	-
4	Ph	10	5	40	1d	ca. 50	-
5	Ph	10	10	40	1d	ca. 50	-
6	Ph	20	4	RT	3d	kaum	-
7	Ph	-	10	40	3h	0	-
8	Cl	20	10	RT	1d	100	-
9	Cl	20	10	40	2h	100	30
10	Ph	20	10	40	2h	100	70

^a Der Umsatz wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Es stellte sich heraus, daß das beste Ergebnis bei Verwendung von 20 mol% Pd(PPh₃)₄ und 10 Äquiv. HSiPh₃ bei 40°C erzielt werden konnte (Tabelle 2.9). Hierbei wurde das gewünschte Enaminon in einer Ausbeute von 70% in hoher Reinheit nach nur zwei Stunden isoliert. Als Nebenprodukt bildete sich lediglich Hexaphenyldisilan. Eine Übertragung dieses Reaktionsansatzes auf HSiCl₃ führte ebenfalls zu quantitativem Umsatz in nur zwei Stunden, jedoch konnte hierbei keine glatt ablaufende Reaktion beobachtet werden, da ¹H-NMR-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch auf mehrere Nebenprodukte geschlossen werden konnte. Die Ausbeute von 30% jedoch liegt weit über der mit HSiEt₃ erzielten, so daß der Einfluß des Silylsubstituenten bei der Chemoselektivität der Reaktion klar hervorsticht. Interessante Hinweise auf den Katalysezyklus ergaben die Umsetzungen mit Ph₆Si₂. So konnte bei keiner der Umsetzungen eine Produktbildung beobachtet werden. Dies läßt eventuell auf eine aktive Rolle des Hydridliganden im Katalysezyklus im Sinne des postulierten Mechanismus schließen.

Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen auf die Systeme, welche mit HSiEt₃ nur mäßige Ausbeuten des gewünschten Produktes lieferten, ergaben bei allen Systemen eine Steigerung der Ausbeute (Abbildung 2.32, Tabelle 2.10).

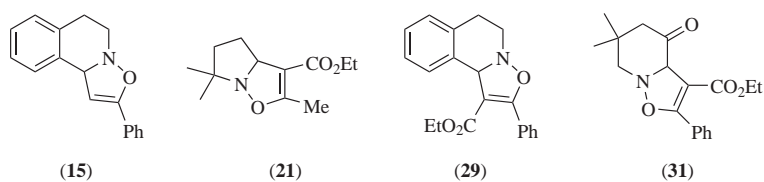


Abbildung 2.32: eingesetzte Nitrone zur Synthese der entsprechenden Enaminone mittels Pd(PPh₃)₄/HSiPh₃

Tabelle 2.10: Darstellung von Enaminonen mittels Pd(PPh₃)₄/HSiPh₃

Eintrag	Isoxazolin	T [°C]	t	Umsatz	Ausbeute [%]	Ausbeute ^a [%]
1	31	40	2h	100	47 (61)	35
2	15	40	2h	100	40 (63)	30
3	29	40	2h	100	30 (64)	Zersetzung
4	21	40	2h	100	45 (59)	35

^a Im Vergleich sind die Ausbeuten mittels Pd(PPh₃)₄/HSiEt₃ aufgeführt.

2.4 Versuche zur Palladium-katalysierten Umlagerungsreaktion von C5-*H*-substituierten Isoxazolidinen

Viele biologisch und pharmakologisch wirksame Substanzen mit großem synthetischen Potential in der Naturstoffsynthese besitzen eine β -Aminocarbonyleinheit als Strukturmerkmal. Neben klassischen Syntheserouten sind sie, wie erwähnt, aus Isoxazolidinen durch reduktive N-O-Bindungsspaltung darstellbar. Als nachteilig an dieser Methode stellt sich jedoch die niedrige Chemoselektivität der Reduktion heraus. Zudem sind aus mangelnden asymmetrischen Darstellungsmöglichkeiten der Ausgangsverbindungen optisch reine Produkte nicht zugänglich. Abhilfe böte hierbei eine Synthese, bei der man, ausgehend von C5-*H*-substituierten Isoxazolidinen, in einer analogen palladiumvermittelten Umlagerungsreaktion einen direkten Zugriff auf diese Systeme eröffnet (Abbildung 2.33). Dementsprechend galt es diese Reaktionsführung auf Isoxazolidine anzuwenden, in der Hoffnung, so die erwünschten Produkte zu erhalten.

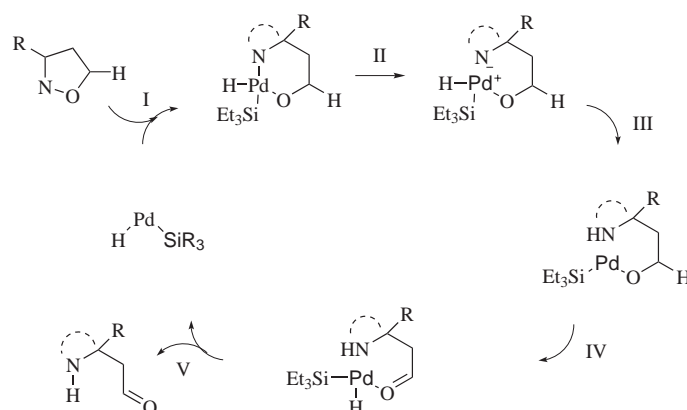
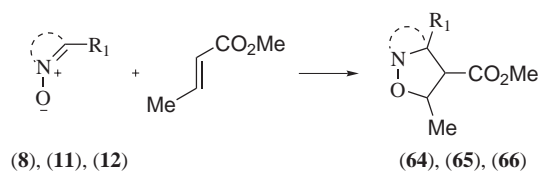
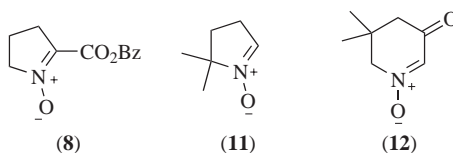


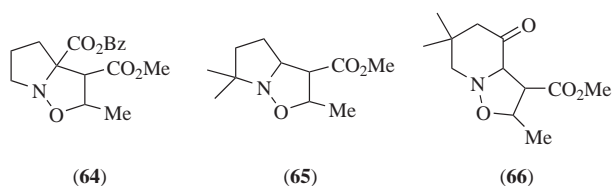
Abbildung 2.33: Arbeitshypothese für die palladiumkatalysierte Umlagerung von C5-*H*-substituierten Isoxazolidinen

2.4.1 Darstellung von C5-*H*-substituierten Isoxazolidinen

Die Precursoren, d.h. die C5-*H*-substituierten Isoxazolidine, für diese Umsetzung wurden analog zu den Isoxazolidinen über eine 1,3-dipolare Cycloaddition eines Nitrons an ein Alken dargestellt. Als Nitrone wurden die Systeme **8**, **11** und **12** und als Alken *E*-Crotonsäuremethylester herangezogen.

Abbildung 2.34: 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an *E*-CrotonsäuremethylesterAbbildung 2.35: eingesetzte Nitronen zur Synthese der entsprechenden Isoxazolidine mit *E*-CrotonsäuremethylesterTabelle 2.11: 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an *E*-Crotonsäuremethylester

Eintrag	Nitron	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	8	40	3d	96 (64)
2	11	RT	7d	100 (65)
3	12	40	3d	100 (66)

Abbildung 2.36: Produkte der 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an *E*-Crotonsäuremethylester

Bei allen Umsetzungen konnte das entsprechende Isoxazolidin in sehr guten Ausbeuten, als alleiniges Regioisomer und diastereomerenrein isoliert werden (Tabelle 2.11). Lediglich bei Verbindung **66** konnte bei der Aufarbeitung auf eine Zersetzung geschlossen werden. Hierbei handelt es sich um den Enaminester **66b**.

Dieses Zersetzungsprodukt konnte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung in einer Ausbeute von 60% isoliert werden. Es fällt als alleiniges Doppelbindungs-isomer an.

Mechanistischer Vorschlag zur thermischen Zersetzung des Isoxazolidins **66** zum Enaminester **66b**

Mechanistisch kann diese Zersetzungsreaktion so gedeutet werden, daß nach erfolgreicher dipolarer Cycloaddition das entstehende Isoxazolidin eine säurekatalysierte N-O-Spaltung eingeht. Die N-O-Spaltung erfolgt vermutlich über eine vorherige Enolisierung zum exocyclischen Enol (in Bezug auf den Isoxazolidinring). Durch Wiederausbildung der Carbonylfunktion wird die N-O-Bindung heterolytisch gespalten unter Ausbildung des β -Hydroxyimins. Anschließende β -Fragmentierung und Abspaltung von Acetaldehyd und Imin-Enamin-Tautomerisierung ergibt schließlich das isolierte Produkt. Daß bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung quantitative Zersetzung erfolgt, gibt ein Indiz auf eine Säurekatalyse.

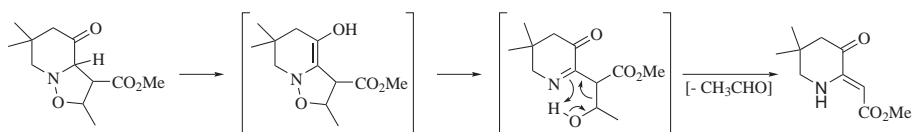


Abbildung 2.37: Abbaumechanismus des Isoxazolidins **66** zum Enaminester **66b**

Je nach Substitutionsmuster ergeben sich verschiedene Stabilitäten der Isoxazolidine. Während das Isoxazolidin (**66**) zur Zersetzung tendiert, kann bei den weiteren Systemen eine analoge Reaktionsabfolge nicht beobachtet werden (Abbildung 2.38).

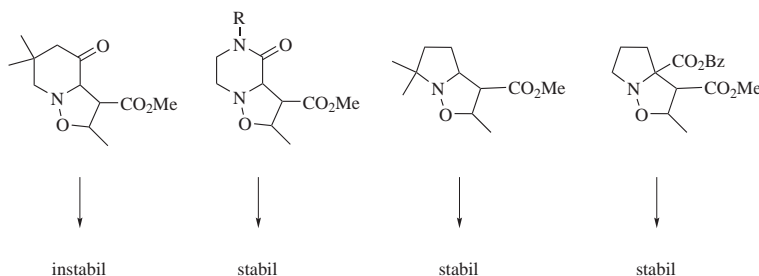


Abbildung 2.38: Substituenteneinfluß auf die Stabilität von Isoxazolidinen

Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß im Falle des Piperazin-Analogons die Enolisierung aufgrund der abgeschwächten C-H-Acidität nicht

stattfindet. Bei den weiteren Verbindungen kann die Enolisierung durch Abwesenheit einer α -Carbonylfunktion bzw. eines aciden Protons nicht stattfinden.

2.4.2 Anwendung der Palladiumkatalyse auf Isoxazolidine

Für die palladiumkatalysierte Umlagerung von C5-*H*-substituierten Isoxazolidinen wurde eine analoge Reaktionsführung zu den C3-*H*-substituierten Isoxazolidinen in Dichlormethan gewählt, bei der das jeweilige Isoxazolidin mit 20 mol% Pd-Katalysator und vier Äquiv. HSiR₃ versetzt wurde (Abbildung 2.39).

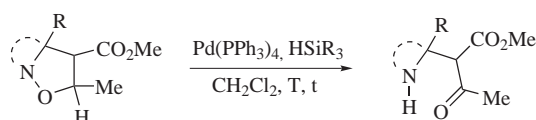


Abbildung 2.39: Versuche zur palladiumkatalysierten Umlagerung von C5-*H*-substituierten Isoxazolidinen

Tabelle 2.12: Versuche zur palladiumkatalysierten Umlagerung von C5-*H*-substituierten Isoxazolidinen

Eintrag	Isoxazolidin	R	T[°C]	t	Ausbeute[%]
1	65	Et	RT	3d	kein Umsatz
2	66	Et	RT	7d	kein Umsatz
3	64	Et	RT	2h	86 (67)
4	65	Et	40	16h	Zersetzung
5	66	Et	40	16h	Zersetzung
6	64	Ph	RT	3d	kein Umsatz
7	65	Ph	40	4h	kein Umsatz

Wie aus Tabelle 2.12 zu entnehmen ist, konnte leider bei keiner der Umsetzungen das erwünschte Produkt isoliert werden. Lediglich bei Isoxazolidin **64** (Tabelle 2.12, Eintrag 3) konnte eine eindeutige Reaktionsabfolge zur entsprechenden Carbonsäure **67** durch reduktive Debenzylierung beobachtet werden. Eine analoge Reaktivität konnte interessanterweise bei Anwendung von HSiPh₃ als Zusatz nicht beobachtet werden (Eintrag 6). Dies kann vielleicht als einen Hinweis auf die Notwendigkeit von β -*H*-haltigen Substituenten am Palladium zur reduktiven Debenzylierung gedeutet werden. Weder eine Anwendung von höheren Temperaturen noch Übergang zu HSiPh₃ bei Isoxazolidin **65** führten zu einer Verbesserung der Reaktion.

2.5 Andere N-O-Bindungsspaltungsversuche

Beflügelt durch die Erkenntnis, daß die N-O-Bindung von Isoxazolen durch Metalle (z.B. Zn, Pd: siehe Abschnitte 2.2.2 und 2.3) aktiviert werden kann, wurde versucht anhand einer σ -Bindungsmetathesereaktion (Abbildung 2.40, oben) bzw. oxidativer Insertion einer niedervalenten Titanspezies (Abbildung 2.40, unten) mit bzw. in die N-O-Bindung neuartige N-O-Bindungsspaltungen zu entwickeln. Hierzu wurde folgende Arbeitshypothese entwickelt: Ausgehend von Metallen, die eine sehr hohe Affinität zu Sauerstoff aufweisen und der Annahme, daß die N-O-Bindung $O^{\delta-}$ und $N^{\delta+}$ polarisiert sein sollte, wurde versucht Metallkomplexe durch Versetzung von Isoxazolen mit Bor-, Aluminium- und Titanverbindungen (Abbildung 2.41) aufzubauen. Interessant wären diese Strukturen, bei Einsatz optisch reiner Isoxazoline, z.B. als Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese und als stabilisierte Enolatbausteine für eine entsprechende Folgechemie.

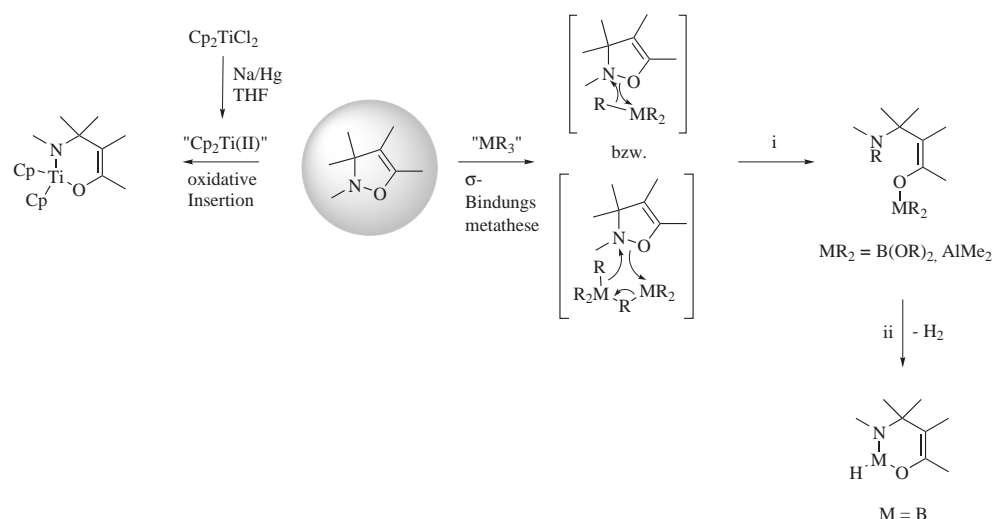


Abbildung 2.40: Arbeitshypothese zur N-O-Bindungsspaltungen mittels $AlMe_3$, $Cp_2Ti(II)$ und BHR_2

Als Borreagenzien wurden Diboran und Catecholboran, als Aluminiumspezies $AlMe_3$ und als niedervalentes Titan, durch Reduktion von Cp_2TiCl_2 mittels Natriumamalgam in wasserfreiem THF „in situ“ generiertes $Cp_2Ti(II)$ herangezogen. Bei Einsatz von Catecholboran und Trimethylaluminium sollte die Reaktion auf der Stufe des acyclischen ³ Produktes zum Erliegen kommen (Abbildung

³acyclisch im Sinne, daß keine Weiterreaktion erfolgen sollte, wobei natürlich die Möglichkeit bestünde, einen cyclischen koordinativen Komplex auszubilden, bei dem der Stickstoff an das lewissaure Metallzentrum komplexiert.

2.40, oben i), während bei Verwendung von Diboran das 6-gliedrige cyclische Boran unter Abspaltung von Wasserstoff entstehen sollte (Abbildung 2.40, oben ii). Als Isoxazoline wurden die Systeme **15** und **26** gewählt, um eine größt mögliche Substituentenvariation zu erzielen. Als Reaktionsführung wurden Bedingungen gewählt, bei denen das Isoxazolin in wasserfreiem Dichlormethan gelöst unter Schutzgasatmosphäre bei -78°C vorgelegt wurde und mit einem Überschuß an a) BH_3 , b) Catecholboran und c) AlMe_3 versetzt wurde. Für die Umsetzung mit niedervalentem Titan wurde zu einer Natriumamalgam-Lösung (2 Äquiv. bezogen auf das Titanocen) in THF Cp_2TiCl_2 (1.1 Äquiv. bezogen auf das Isoxazolin) gegeben und anschließend das Isoxazolin hinzugegeben.

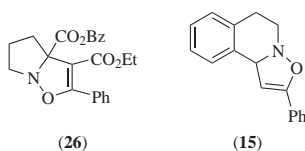


Abbildung 2.41: eingesetzte Isoxazoline zur N-O-Bindungsspaltungen mittels AlMe_3 , $\text{Cp}_2\text{Ti(II)}$ und BHR_2

Tabelle 2.13: Versuche zur N-O-Bindungsspaltungen mittels AlMe_3 , $\text{Cp}_2\text{Ti(II)}$ und BHR_2

Eintrag	Isoxazolin	Metall	T[$^{\circ}\text{C}$]	t	Ausbeute[%]
1	26	BH(OR)_2	-78 auf RT	1d	kein Umsatz
2	26	BH(OR)_2	40	5h	Zersetzung
3	26	AlMe_3	-78 auf RT	5h	Zersetzung
4	26	$\text{Cp}_2\text{Ti(II)}$	RT	1d	kein Umsatz
5	15	BH_3	RT	3d	rev. Koordination
6	15	BH(OR)_2	RT	7d	kein Umsatz

Wie aus Tabelle 2.13 zu entnehmen ist, konnte bei keiner der Reaktionsführungen das erwünschte Produkt isoliert werden. Bei Verwendung von Isoxazolin **26** konnte entweder auf keinen Umsatz (Einträge 1 und 4), oder auf Zersetzung geschlossen werden (Einträge 2 und 3). Analoge Reaktionsbedingungen, angewandt auf das Isoxazolin **15**, in der Hoffnung, daß aus Mangel an koordinationsfähigen Substituenten eine Verbesserung der Reaktionsabfolge einträte, ergaben jedoch kein positives Ergebnis (Eintrag 6). Lediglich bei der Umsetzung mit BH_3 wurde eine reversible Koordination des Borans an das Isoxazolin beobachtet (Eintrag 5).

2.6 Oxidative N-O-Bindungsspaltung

2.6.1 Literaturbekannte oxidative N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen

Studien zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen stammen aus dem Jahre 1993 und wurden von Ali et al. publiziert [147]. In diesen Arbeiten wurde die Umsetzung von Isoxazolidinen mit mCPBA als Oxidationsmittel beschrieben (Abbildung 2.42). Synthetisch interessant erweist sich diese Umsetzung vor allem durch die Tatsache, daß die dabei erhaltenen Nitrone zweiter Generation durch Umsetzungen mit z. B. Dipolarophilen zu hochfunktionalisierten Systemen umgesetzt werden können (Abbildung 2.42) [146].

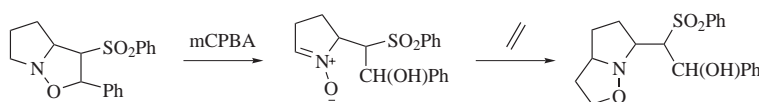


Abbildung 2.42: Oxidative N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen

Mechanistisch (Abbildung 2.43) wurde diese Umsetzung so gedeutet, daß zunächst eine Oxidation der freien Valenzen am Stickstoff erfolgt. Durch anschließende N-O-Bindungsspaltung, unter Ausbildung einer kationischen sekundären Nitrosostruktur und eines Alkoholations wird das Nitron zweiter Generation durch α -H-Abstraktion generiert.

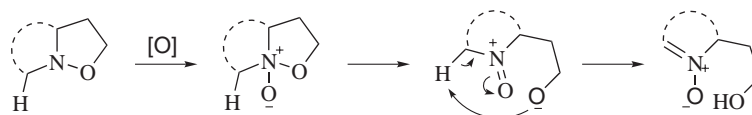


Abbildung 2.43: Mechanismus der oxidativen N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen

Dabei kann, je nach Regioselektivität der Deprotonierung, zwischen Aldo- und Ketonitronen zweiter Generation differenziert werden. Die Regioselektivität der Abstraktion des Protons hängt zum einen von der Struktur des offenkettigen Intermediats und zum anderen vom verwendeten Lösungsmittel ab [147]. So wurde beobachtet, daß bei Verwendung aprotischer Solventien die strukturabhängige Deprotonierung dominiert, während bei protischen Lösungsmitteln die thermodynamische Kontrolle vorherrscht und vorwiegend die höher substituierte Nitronfunktionalität ausgebildet wird.

2.6.2 Literaturbekannte oxidative N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolinen

Literaturbekannte oxidative N-O-Bindungsspaltung von bicyclischen Isoxazolinen

Padwa et al. zeigten schon früher [149], daß unter oxidativen Bedingungen (mCPBA) bicyclische Isoxazoline ebenfalls eine N-O-Bindungsspaltung eingehen können und in exzellenten Ausbeuten tricyclische Isoxazolidine ergeben (Abbildung 2.44). Hierbei wurde postuliert, daß zunächst, wie im Fall der Isoxazolidine (Abbildung 2.43) ein Nitron zweiter Generation generiert wird, welches dann aber in einer Nitron-Carbonyl-Hetero-[3+2]-Cycloaddition den entsprechenden Heterocyclus ausbildet.

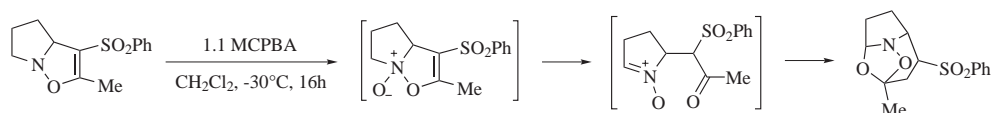


Abbildung 2.44: N-O-Bindungsspaltung von bicyclischen Isoxazolinen

Literaturbekannte oxidative N-O-Bindungsspaltung von monocyclischen Isoxazolinen

Diese Reaktion angewandt auf monocyclische Isoxazoline ergaben α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen unter Extrusion des entsprechenden Nitrosofragments (Abbildung 2.45) [148]. Die synthetische Bedeutung dieser Reaktion ist beträchtlich, da α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen als Ausgangsverbindungen in einer Vielzahl von komplexen Synthesen benötigt werden [148].

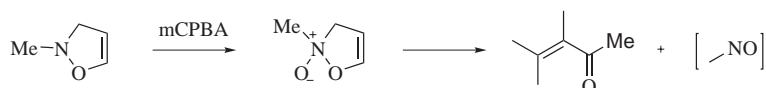


Abbildung 2.45: N-O-Bindungsspaltung von monocyclischen Isoxazolinen

Der postulierte Mechanismus beinhaltet eine cheleotrope Eliminierung eines Nitrosofragments unter Ausbildung der ungesättigten Carbonylverbindung.

2.6.3 Oxidative N-O-Bindungsspaltung mit erstaunlichem Ergebnis

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die oxidative N-O-Bindungsspaltung nun auf strukturmodifizierte Isoxazoline angewandt. Es sollte untersucht werden, inwie-

weit Substituenten den Reaktionsmechanismus beeinflussen und dieser sich eventuell dirigieren läßt. Hierzu wurden Isoxazoline mit verschiedenen Substitutionsmustern (Abbildung 2.46) jeweils in Dichlormethan gelöst und zunächst bei -30°C mit 1.1 Äquiv. mCPBA versetzt (Abbildung 2.47).

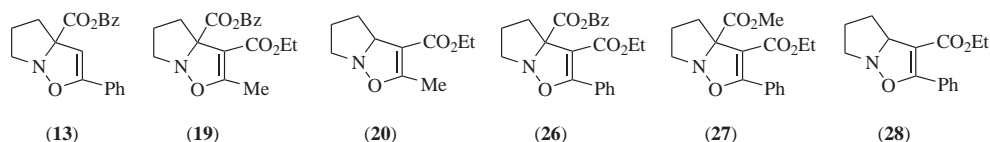


Abbildung 2.46: strukturmodifizierte Isoxazoline

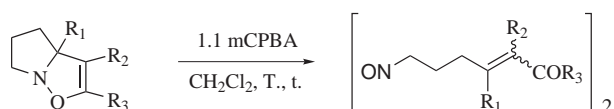


Abbildung 2.47: Oxidative N-O-Bindungsspaltung von strukturmodifizierten Isoxazolinen

Tabelle 2.14: Oxidative N-O-Bindungsspaltung

Eintrag	Isoxazolin	T[°C]	t	R ₁ , R ₂ , R ₃	Ausbeute[%]
1	20	-30	16 h	H, CO ₂ Et, Me	Zersetzung
2	28	-30	16 h	H, CO ₂ Et, Ph	Zersetzung
3	13	-30	16 h	CO ₂ Bz, H, Ph	86 (68)
4	26	-30	16 h	CO ₂ Bz, CO ₂ Et, Ph	87 (69)
5	27	-30	16 h	CO ₂ Me, CO ₂ Et, Ph	85 (70)
6	19	-30	16 h	CO ₂ Bz, CO ₂ Et, Me	45 (71)
7	26	RT	5 min	CO ₂ Bz, CO ₂ Et, Ph	86 (69)
8	27	RT	5 min	CO ₂ Me, CO ₂ Et, Ph	80 (70)

Es wurde beobachtet, daß der Substituent R₁ den entscheidenden Einfluß auf die Reaktion ausübt. Während sich bei den C3-*H*-substituierten Systemen **20** und **28** (Tabelle 2.14, Einträge 1 und 2) bei vollständigem Umsatz eine Vielzahl an Reaktionsprodukten ergaben (massenspektroskopisch konnten Oxidationsprodukte jedoch nachgewiesen werden), konnte bei den C3-COOR-substituierten Isoxazolinen **13**, **19**, **26** und **27** eine mit sehr guten Ausbeuten ablaufende Synthese der entsprechenden Nitrosocarbonylverbindungen beobachtet werden (Tabelle 2.14,

Einträge 3-6). Um eine Optimierung der Reaktion hinsichtlich Reaktionsdauer und Bedingungen zu erreichen, wurde eine analoge Reaktionssequenz bei Raumtemperatur durchgeführt. So konnten auch hier die entsprechenden Oxidationsprodukte der Isoxazoline **26** und **27** nach einer Reaktionszeit von nur 5 min ohne Produktverluste isoliert werden (Tabelle 2.14, Einträge 7 und 8). Ein Versuch diese Reaktion metallkatalysiert ($\text{NaWO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$) und mittels $\text{SeO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ durchzuführen ergaben keinen Umsatz bzw. Zersetzung. Der stereochemische Verlauf dieser Umsetzungen und dessen Auswirkung auf einen plausiblen Reaktionsmechanismus werden in einem separaten Teil (Abschnitt 2.6.5) diskutiert. Nichts desto trotz stellt diese Darstellungsmethode eine neuartige, interessante und vorallem effiziente Alternative zu den konventionellen Synthesen von Nitrosoverbindungen dar [186].

2.6.4 Der konjugierende Effekt machts!

Um zunächst zu untersuchen, ob der C3-Substituent eher einen strukturellen oder einen elektronischen Einfluß auf den einzuschlagenden Reaktionspfad ausübt, wurden zum einen Isoxazoline (**15**, **29** und **31**) herangezogen, welche zwar C3-H-substituiert sind (analog zu Isoxazolin **20** und **28**), aber zudem über einen konjugierenden Substituenten in C3- α -Stellung verfügen (analog zu Isoxazolin **26** und **27**). Zum anderen wurden die Isoxazoline **21** und **30** gewählt, aus der Beobachtung heraus, daß die C3-H substituierten Systeme **20** und **28** (Abbildung 2.46, Tabelle 2.14) unter oxidativen Bedingungen zu Zersetzungsreaktionen tendieren und dies eventuell über eine mögliche Proton-Abstraktion geschieht (analog zu Abbildung 2.44). Diese Isoxazoline zeichnen sich dadurch aus, daß sie zwar keinen konjugierenden Substituenten tragen, eine Deprotonierung der N- α -Stellung jedoch durch Blockierung mittels zweier Methylgruppen nicht möglich ist. Es sei nochmals erwähnt, daß in aprotischen Solventien die Deprotonierung zum Al-donitron regioselektiv verläuft. Diese Umsetzung sollte daher Aufschluß darüber geben, ob bei diesen strukturellen Gegebenheiten jener Reaktionspfad eingeschlagen wird, welcher die offenkettige Nitrosoverbindung ergibt, bzw. einen Hinweis auf den Zersetzungsweg von Isoxazolin **20** und **28** bei Versetzung mit mCPBA liefern.

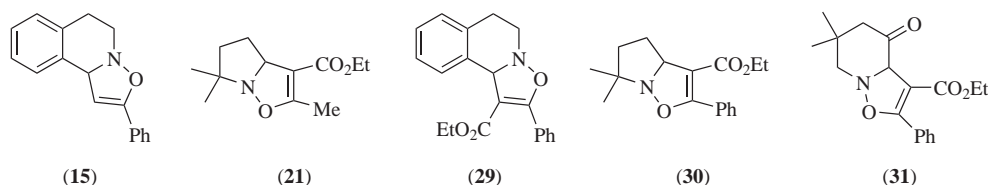


Abbildung 2.48: Untersuchungen zum Substituenteneinfluß

Tabelle 2.15: Untersuchungen zum Substituenteneinfluß

Eintrag	Isoxazolin	T[°C]	t	Ausbeute[%]
1	31	-30	16h	30 (72)
2	15	-30	16h	76 (73)
3	29	RT	3d	Zersetzung
5	30	-30	2h	92 (74)
6	30	RT	1min	90 (74)
7	21	-30	2h	96 (75)
8	21	RT	1min	92 (75)

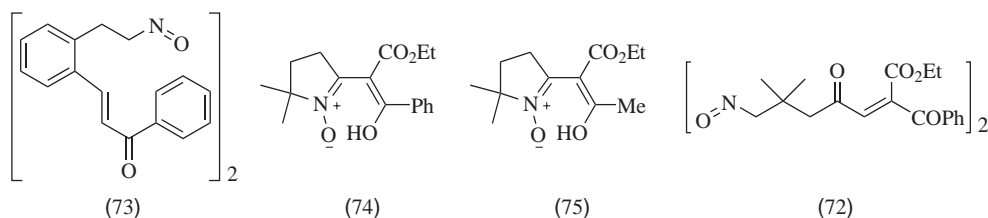


Abbildung 2.49: Produkte der Untersuchungen zum Substituenteneinfluß

Während die oxidative zweifache Ringöffnungsreaktion des Isoxazolins **31** (Tabelle 2.15) nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden trotz einer nichtoptimierten Reaktionsführung in einer isolierten Produktausbeute von nur 30% erfolgt, konnte bei dem vom Isochinolin abgeleiteten System **15** das entsprechende offenkettige Oxidationsprodukt in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 2.15). Bei der Umsetzung vom Isoxazolin **29** (Tabelle 2.15, Eintrag 3) konnte bei Verwendung von 1.1 Äquiv. mCPBA weder bei -30°C noch bei Raumtemperatur ein Umsatz beobachtet werden. Bei Erhöhung der Äquivalente konnte nach 3 d ein vollständiger Umsatz beobachtet werden, jedoch konnte die isolierte Verbindung bis dato nicht eindeutig zugeordnet werden. Wahrscheinlich handelt es sich hier um das entsprechende offenkettige Oxim⁴. Diese Resultate lassen den Schluß zu, daß ein konjugierendes System in C3- α -Stellung trotz C3-H einen stabilisierenden Effekt auf den Übergangszustand zum N-C-Bindungsbruch ausübt [Abbildung 2.52, Pfad A]. Bei der Oxidation der Dimethylpyrrolidin-Isoxazoline **21** und **30** konnte nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden bei -30°C bzw. auch

⁴primäre Nitrosoverbindungen erweisen sich in der Regel als nicht stabil, sodaß diese Verbindungen entweder eine Dimerisierung zu den entsprechenden Diazodioxydverbindungen eingehen, oder sich im Sinne einer Keto-Enol-Tautomerie über das entsprechende Oxim stabilisieren. Das Gleichgewicht liegt hier im Gegensatz zur Carbonylfunktion stark auf der Seite des Oxims.

nach 1 Minute bei Raumtemperatur quantitativ die Keto-Nitrone zweiter Generation **74** und **75** (Tabelle 2.15, Einträge 4 bis 7) [Abbildung 2.50, Abbildung 2.52, Pfad C] isoliert werden.

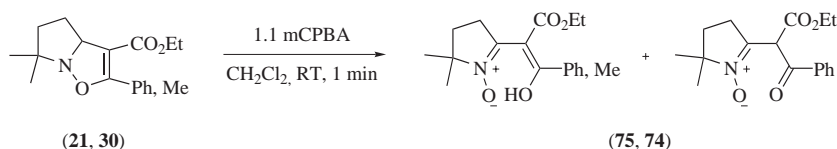


Abbildung 2.50: Produkte der Untersuchungen zum Substituenteneinfluß

Verbindung **74** liegt in einem tautomeren Gleichgewicht (Keto-Enol-Tautomere) im Verhältniss 80:20 zugunsten der enolisierten Form vor. Interessanterweise, jedoch nicht unerwartet, erwies sich diese Verbindung als thermodynamisch instabil. Während eine basische Aufarbeitung (ges. NaHCO_3 -Lösung) und säulenchromatographische Isolierung problemlos erfolgt, konnte nach Lagerung bei Zimmertemperatur bzw. -20°C und unter Lichtausschluß, eine glatte Zersetzung zum Nitron „dritter Generation“ **74b** unter C-C-Bindungsbruch beobachtet werden (Abbildung 2.51). Ein Versuch zur 1,3-dipolaren Cycloaddition von **74** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester führte nicht zum erwünschten Isoxazolin, sondern ergab in einer Ausbeute von 62% das in Abbildung 2.51 dargestellte Pyrrolderivat **74c**. Eine mögliche Reaktionssequenz, welche das Produkt ergeben würde, führt über das Zersetzungsprodukt **74b** und nachfolgender Kaskadenreaktion zum letztlich isolierten Produkt.

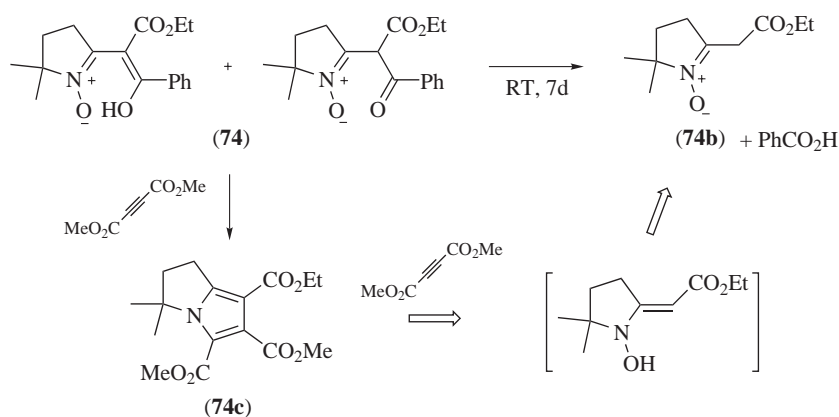


Abbildung 2.51: Darstellung des Pyrrolderivates **74c**

Wie die Darstellung von **74** und **75** zeigt, scheint bei diesem Substitutionsmuster (C3-*H*-Substitution ohne konjugierendes System in C3- α -Stellung) wie auch bei den Isoxazolinen **20** und **28** eine N-C-Bindungsspaltung energetisch ungünstig

zu sein, so daß sich das offenkettige zwitterionische Intermediat durch Deprotonierung des N- α' -Protons stabilisiert. Diese Ergebnisse lassen für die Oxidation der Isoxazoline **20** und **28** den Schluß zu, daß deren Zersetzungsreaktionen wahrscheinlich über eine Deprotonierung der zum Stickstoff benachbarten Methylengruppe eingeleitet wird [Abbildung 2.52, Pfad B].

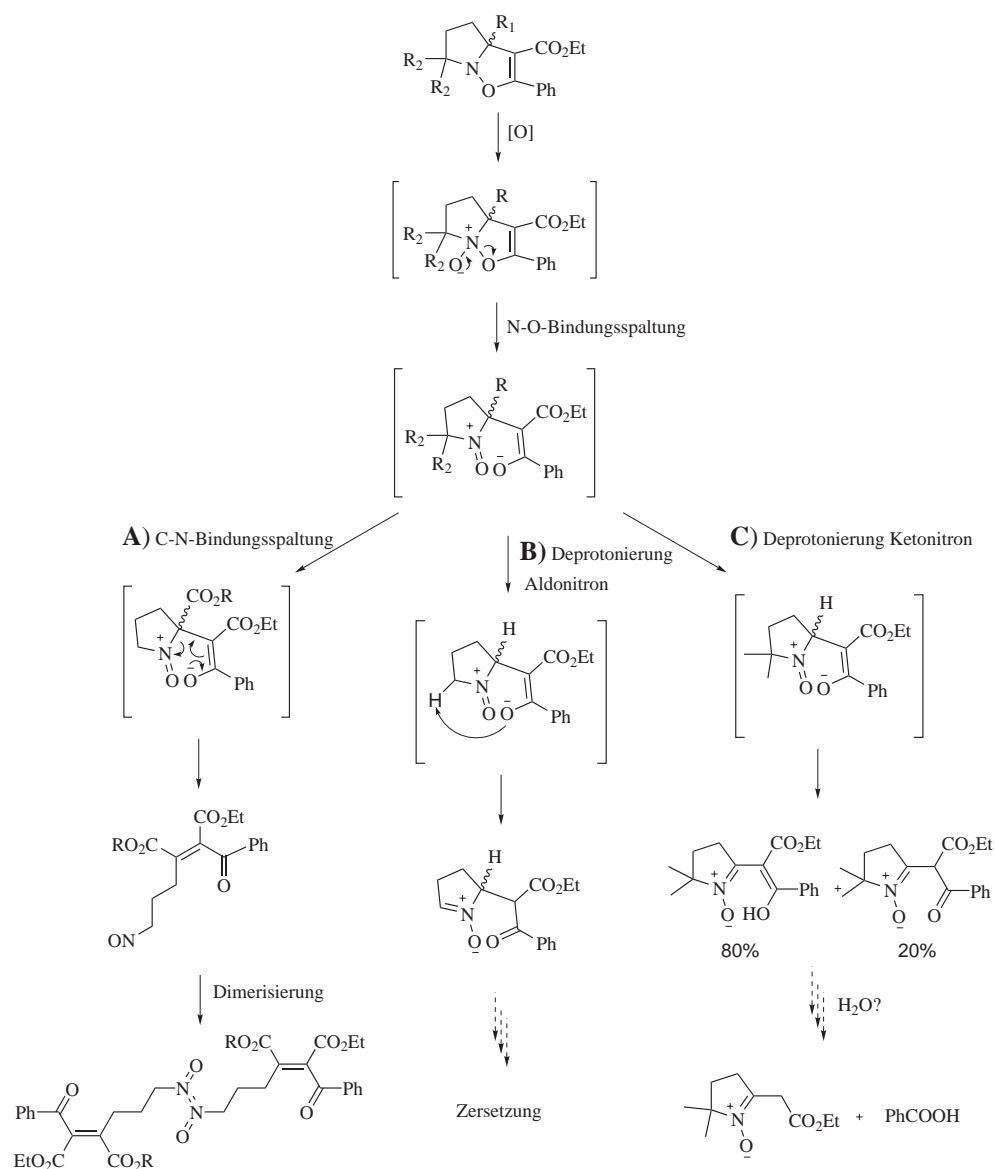


Abbildung 2.52: Schema Folgechemie nach Stickstoff-Oxidation

2.6.5 Der stereochemischer Verlauf und dessen Einfluß auf den Reaktionsmechanismus

Ein weitaus erstaunlicheres Merkmal dieser Reaktionen ist deren stereospezifischer Verlauf, d.h. die Generierung eines einzelnen Stereoisomeres ausgehend von racemischen Isoxazolinen. Sollte, wie von Padwa vorgeschlagen der Mechanismus über eine cheleotrope Eliminierung und somit auch konzertiert verlaufen, sollte aus dem Racemat, welches auch eingesetzt wurde, die Bildung beider Isomere (*Z* und *E*) erwartet werden. Verdeutlicht sei dies in Abbildung 2.53. In der Regel kann der stereochemische Verlauf von elektrocyclischen Reaktionen anhand von konrotatorischen bzw. disrotatorischen „Bewegungen“ der Substituenten zueinander beschrieben werden. Allerdings benötigt man hierzu jeweils zwei Substituenten an den endständigen Zentren, um die entsprechende Lage dieser zu beschreiben. Bei einer angeblich cheleotropen R-NO-Extrusion hätte der Sauerstoff jedoch lediglich einen Substituenten. Um dennoch die Stereochemie zu veranschaulichen, werden in diesem Fall die p-Orbitale des Sauerstoffs als *pseudo*-Substituenten herangezogen und der Verlauf dieser im Bezug zu den Substituenten am endständigen Kohlenstoff betrachtet. Wie aus Abbildung 2.53 hervorgeht, sollten unabhängig davon ob bei der cheleotropen Eliminierung ein konrotatorischer oder disrotatorischer Verlauf vorliegt, beide Doppelbindungsisomere entstehen.

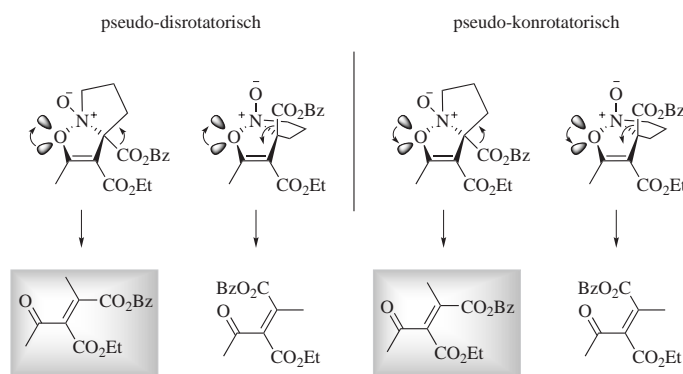


Abbildung 2.53: Stereochemischer Verlauf der oxidativen Bindungsspaltung bei einer cheleotropen Eliminierung.

Bei allen Umsetzungen konnte, sowohl $^1\text{H-NMR}$ - als auch $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch jeweils nur die Bildung eines Stereoisomeres detektiert werden (ein Signalsatz = ein Stereoisomer). Beim Isoxazolin **26** wurde aufgrund röntgenkristallographischer Untersuchungen auf die Generierung des *Z*-Isomers (Abbildung 2.60) geschlossen. Bei der Oxidationsreaktion des racemischen Tetrahydroisochinolin-fusionierten Isoxazolins **15** wurde anhand der Kopplungs-

konstante der Doppelbindungsprotonen $^3J_{HH} = 15.31$ Hz das *E*-Isomer eindeutig charakterisiert.

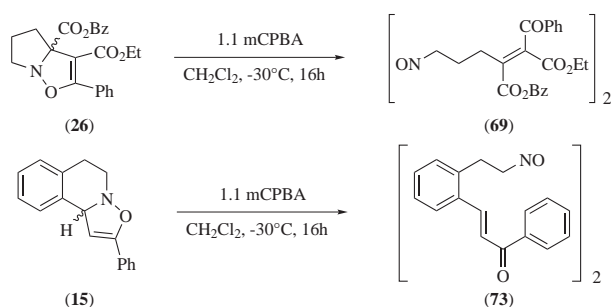


Abbildung 2.54: Stereochemischer Verlauf der oxidativen Bindungsspaltung

Bei allen weiteren oxidativen N-O-Bindungsspaltungen konnte ebenfalls auf einen stereospezifischen Verlauf der Reaktion geschlossen werden, jedoch konnte bei diesen Reaktionsprodukten aufgrund fehlender Röntgenkristallstrukturen und mangels spektroskopischer Sonden deren Stereochemie nicht eindeutig bestimmt werden.

2.6.6 Vorschlag eines nicht konzertierten Reaktionsmechanismus

Anhand dieser Ergebnisse wird nun ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, welcher nicht mehr konzertiert verläuft, sondern über eine Zwischenstufe, bei der eine freie C-C-Bindungsrotation vorliegt, durch die sich das Gleichgewicht zugunsten des vermutlich thermodynamisch stabileren Konformers einstellen kann. Aus dieser Zwischenstufe erfolgt dann die Eliminierung im Sinne eines E_{1cb} -Mechanismus der Nitrosfunktion unter Ausbildung einer primären Nitrosfunktion und der internen Doppelbindung. Verdeutlicht sei dies anhand des Beispiels der Oxidationsreaktion des Isoxazolidins **15** (Abbildung 2.55).

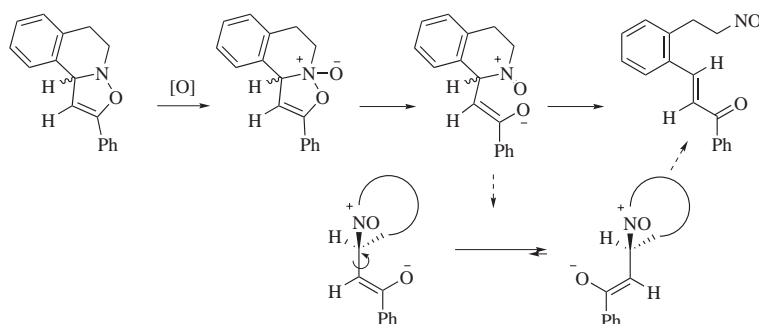


Abbildung 2.55: Vorschlag des Reaktionsmechanismus

Entscheidend in diesem Fall ist vermutlich die sterische Abstossung der zwei Alkyl-Reste im zwitterionischen Zwischenprodukt, die eine Eliminierung der Nitrosfunktion zum *E*-Produkt energetisch günstiger erscheinen läßt. Quantenchemische Untersuchungen des Reaktionsmechanismus unterstützen diesen postulierten Reaktionsablauf [150]. Es konnte hierbei gezeigt werden, daß die *Z*-konfigurierte Nitrosoverbindung **69** 8 kJ/mol stabiler ist als die *E*-konfigurierte Nitrosoverbindung **69**. Diese Ergebnisse schließen eine kinetisch kontrollierte Reaktion, welche zum thermodynamisch instabileren Produkt führen würde aus.

2.6.7 Quantenchemische Berechnungen der möglichen Reaktionsmechanismen am Beispiel des Isoxazolins **20**

Aufgrund der oben beschriebenen Beobachtungen hinsichtlich der Stereochemie der oxidativen zweifachen Ringspaltung und der Zersetzungen bei Verwenden der Isoxazoline **20** und **28** sollten quantenmechanische Betrachtungen helfen, die verschiedenen denkbaren Reaktionspfade zu durchleuchten, um dadurch mögliche Erklärungen erläutern zu können. Desweiteren sollten selbige Berechnungen Klarheit darüber verschaffen, ob der postulierte nichtkonzertierte Reaktionsmechanismus auch tatsächlich energetisch plausibel, Zwischenprodukte und Übergangszustände möglich sind.

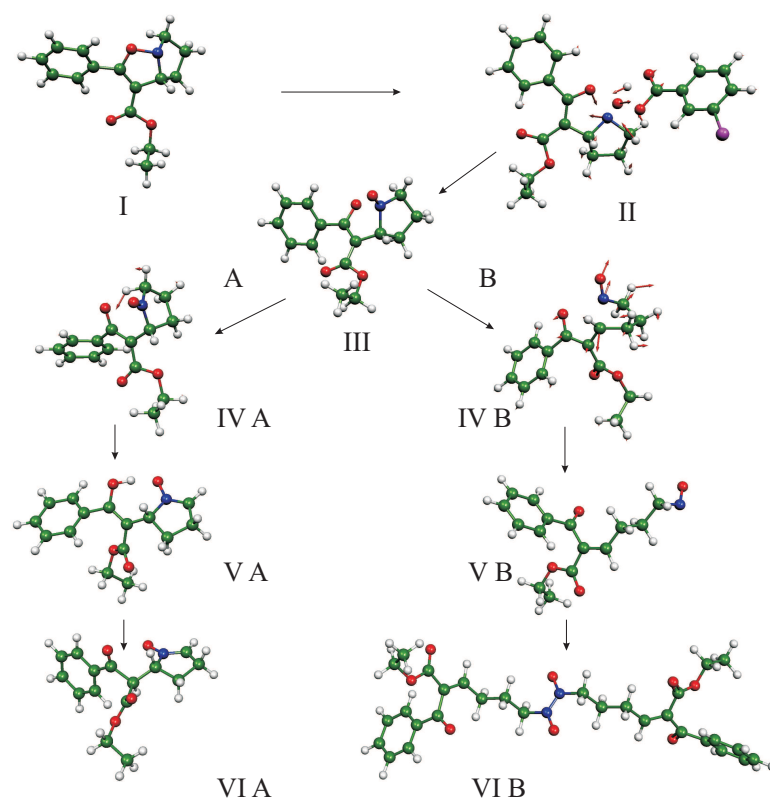


Abbildung 2.56: Quantenchemische Berechnungen der möglichen Reaktionsmechanismen am Beispiel des Isoxazolins **20**

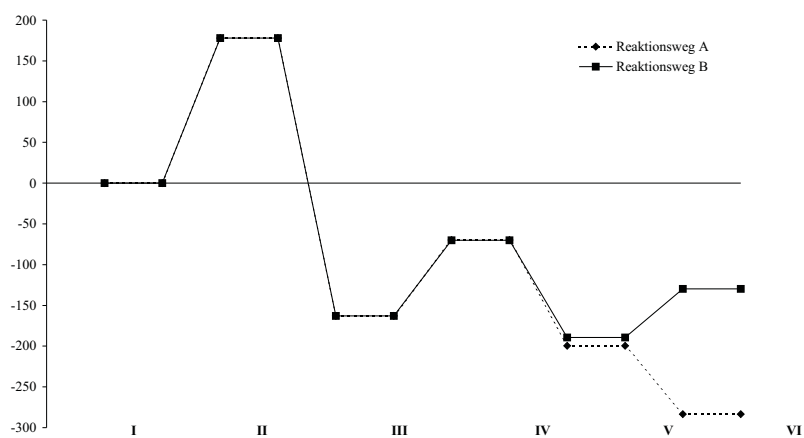


Abbildung 2.57: Energien der quantenchemischen Berechnungen der möglichen Reaktionsmechanismen am Beispiel des Isoxazolins **20**

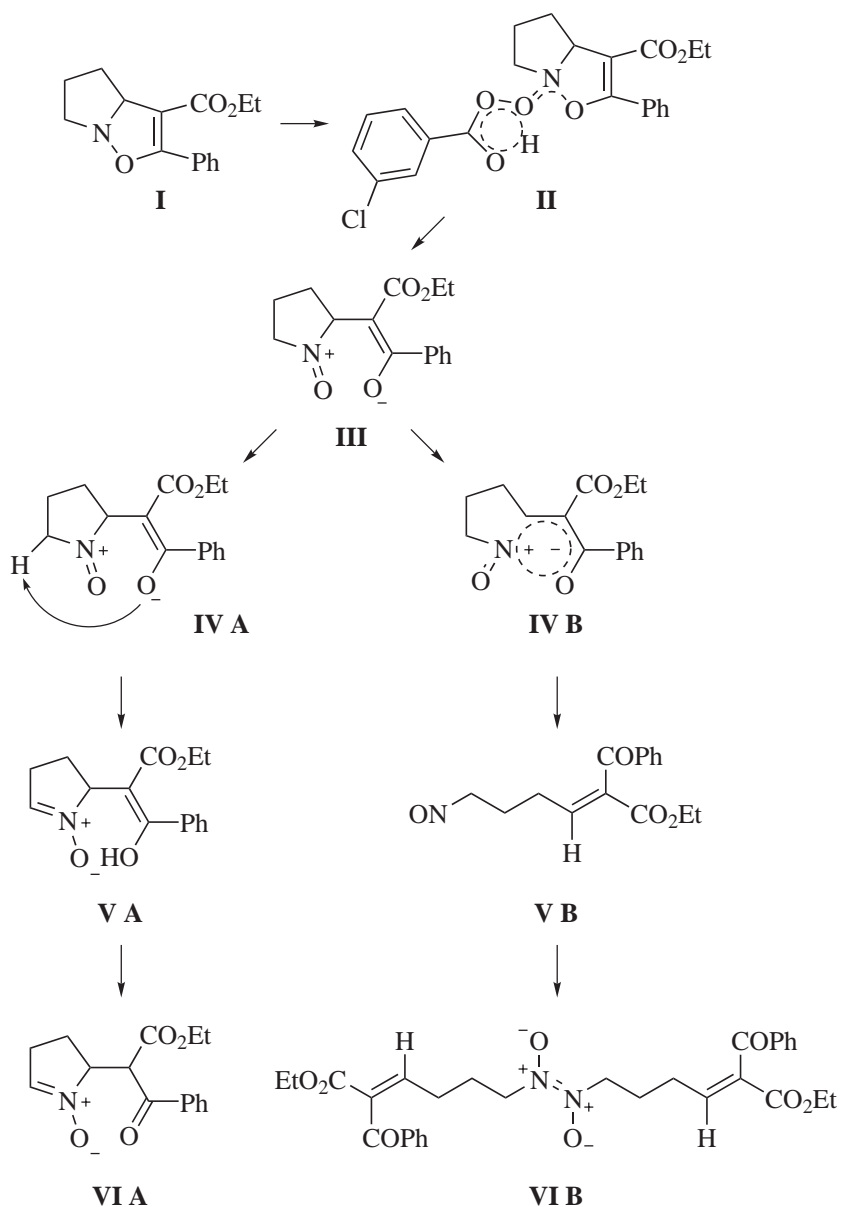


Abbildung 2.58: Schematische Darstellung der quantenchemischen Berechnungen der möglichen Reaktionsmechanismen am Beispiel des Isoxazolins **20**

Reaktionsmechanismus bis zur dimeren Nitrosoverbindung (Abbildung 2.56 oder 2.58, I-VI B): Berechnungen (Abbildung 2.56 und Graph 2.57) ergaben, daß der in Abschnitt 2.6.6 vorgeschlagenen Reaktionspfad vom Isoxazolin zur dimeren Nitrosoverbindung energetisch durchlaufen werden kann. Hierbei hat sich gezeigt, daß zunächst eine synchrone Oxidation mittels mCPBA und N-O-Bindungsspaltung des Isoxazolinrings stattfindet [gezeigt anhand der Schwingun-

gen (Übergangszustand II) Abbildung 2.56 und dargestellt durch rote Pfeile)], ohne daß das postulierte Zwischenprodukt des oxidierten Stickstoffes durchlaufen wird. Dieses Zwischenprodukt stellt kein Energieminimum dar. Die Aktivierungsenergie der oxidativen N-O-Bindungsspaltung beträgt (unter Nichtberücksichtigung der vernachlässigbaren Nullpunktsschwingungsenergie) 177 kJ/mol. Nach erfolgter N-O-Bindungsspaltung ergibt sich das postulierte monocyclische zwitterionische Enolatintermediat (III), welches 163 kJ/mol stabiler als das Edukt ist. Anschließend wurde ein N-C-Bindungsspaltungsübergangszustand berechnet (Übergangszustand IV B), der eine Aktivierungsenergie von 93 kJ/mol benötigt um durchlaufen zu werden, um schließlich die monomere Nitrosoverbindung zu ergeben (V B). Dimerisierung zur Diazodioxydverbindung stabilisiert das System um 84 kJ/mol (VI B).

Reaktionsmechanismus zum Aldonitron (Abbildung 2.56 oder 2.58, I-VI A): Wie erwähnt zersetzen sich die Isoxazoline **20** und **28** unter Einwirkung von mCPBA zu einer Vielzahl an Reaktionsprodukten, welche nicht eindeutig charakterisiert werden konnten. Quantenchemische Berechnungen sollten daher einen Einblick in die möglichen Zersetzungsreaktionen und deren Energetik geben. Aus den Ergebnissen der oxidativen N-O-Bindungsspaltung der Isoxazoline **21** und **30**, welche zeigen, daß bei diesen Verbindungen keine C-N-Bindungsspaltung erfolgt, sondern die Nitrone „zweiter Generation“ ausgebildet werden [Abbildung 2.52, Pfad C], sollte im Folgenden berechnet werden, ob dieser Reaktionsweg auch für die Systeme **20** und **28** in Betracht gezogen werden kann. Literaturhinweisen zufolge [147] sollte die Deprotonierung in aprotischen Solventien regioselektiv an der Methylengruppe zum Aldonitron erfolgen. Wie aus (Abbildung 2.56 und Graph 2.57) ersichtlich, bietet dieser Reaktionspfad eine energetische Alternative zur C-N-Bindungsspaltung, mit einer minimal geringeren Aktivierungsenergie (Übergangszustand IV A). Man gewinnt 120 kJ/mol beim Übergang vom Enolatzwischenprodukt zum entsprechenden Nitron „zweiter Generation“ (V A). Dieses Reaktionsprodukt kann wie erwähnt in Form beider Tautomere (Keto- und Enolform) vorliegen, wie auch aus den experimentellen Befunden erhalten bei Verbindung **75** (Enol:Keto = 80:20). Auch die quantenchemische Berechnungen untermauern diese Ergebnisse, da sich die Enolform um 60 kJ/mol stabiler als das Ketontautomer erwies (V A zu VI A).

2.6.8 Nitroso-Diazodioxyd-Gleichgewicht

Eine Reaktionsführung unter Lichtausschluß führte bei der Zugabe von mCPBA zu einer sofortigen Blaufärbung der Reaktionslösung, welche innerhalb einer Stunde verblasste und eine farblose Reaktionslösung ergab. Führt man eine analoge Reaktion in Anwesenheit von Licht durch, bleibt diese Blaufärbung aus, jedoch ohne negativen Einfluß auf die Produktbildung. Diese Beobach-

tung lässt sich dadurch erklären, daß sich die zunächst gebildeten primären Nitrosoverbindungen (blau), bei tiefen Temperaturen und unter Lichtausschluß als metastabil erweisen und im folgenden eine thermische und photochemisch induzierte Dimerisierung erfahren. Bei Reaktionsführungen in Anwesenheit von Licht erfolgt die photochemische Dimerisierung schließlich so schnell, daß ein optischer Nachweis der Reaktion nicht mehr möglich ist. Wie auch aus anderen Arbeiten [151] ersichtlich, liegt hierbei das Gleichgewicht stark auf der Seite der dimerisierten Form. Diese photochromen und thermochromen Eigenschaften sind von großem Interesse bei der Entwicklung intelligenter Materialien [151].

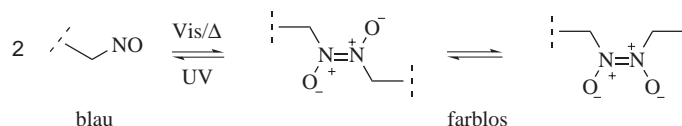


Abbildung 2.59: Monomer-Dimer-Gleichgewicht

Im Verlauf dieser Experimente konnte schließlich ein für die Röntgenstrukturanalyse geeigneter Einkristall einer solchen Diazodioxidverbindung (Verbindung **69**) aus Dichlormethan erhalten werden.

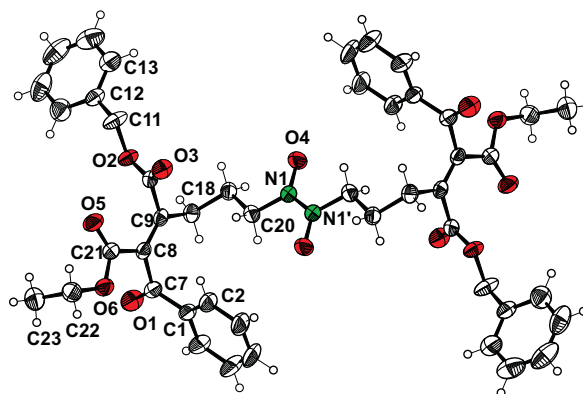
Abbildung 2.60: Kristallstruktur der Diazodioxidverbindung **69**

Tabelle 2.16: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel

ausgewählte Bindungslängen [pm]	ausgewählte Bindungswinkel[°]
(N1-O4) 126.5	(O4-N1-N1') 120.1
(N1-N1') 131.1	(O4-N1-C20) 123.3
(O1-C7) 121.0	(C10-C9-C18) 113.7
(C8-C9) 132.6	(C8-C9-C10) 120.9
(N1-C20) 146.8	

Der C8-C9-Bindungsabstand liegt mit einer Bindungslänge von 132.6 pm im Rahmen einer typischen C=C-Bindungslänge (135 pm). Die N1-C18-Bindungslänge von 146.8 pm deckt sich mit der mittleren Bindungslänge für C-N-Einfachbindungen (147 pm), sowie der Bindungsabstand von 121 pm für C7-O1 der einer C=O (122 pm)-Bindung entspricht. Die Bindungslängen 131.1 pm (N1-N1') und 126.5 pm (N1-O4) weisen auf ein delokalisiertes System hin. Mit einem Wert von 126.5 pm liegt die N-O-Bindungslänge in der Diazodioxidstruktur exakt zwischen den typischen Bindungslängen für eine N-O- (136 pm) und einer N=O- (116 pm) Bindungslänge. Die N-N-Bindungslänge von 131.1 ist um ca. 6 pm länger als eine typische N=N-Bindung und 15 pm kürzer als eine typische N-N-Einfachbindung. Die Röntgenkristallstruktur zeigt zudem, daß eine *trans*-Konfiguration der Diazoxid-Funktion im Kristall vorliegt und vor allem, daß das Molekül eine *Z*-Konfiguration der C-C-Doppelbindung aufweist.

2.6.9 Versuche zum chemischen Abfangen der Nitrosofunktion

Seit der Entdeckung von Wichterle im Jahre 1947 [152], daß Nitroso-Verbindungen in der Lage sind Hetero-Diels-Alder-Reaktionen einzugehen, wurde viel Arbeit geleistet, die involvierten Mechanismen aufzuklären und mögliche Anwendungen auszuloten [153]. Nitroso-Verbindungen, vorzugsweise Acylnitrosoverbindungen, gelten als sehr reaktive Dienophile [153] und sind in der Lage mit einer großen Vielfalt an Dienen eine [4+2]-Cycloaddition einzugehen.

Ausgehend von Literaturhinweisen [154] und der Annahme, daß ein Gleichgewicht zwischen Diazoxid- und primärer Nitrosoverbindung vorliegt, wurden Versuche unternommen, die Nitrosofunktion mittels einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion chemisch abzufangen (Abbildung 2.61). Die sich ergebenden Produkte wären aufgrund ihrer hohen Anzahl an Funktionalitäten und der Möglichkeit einer weiteren N-O-Bindungsspaltung mit Sicherheit von großem Interesse [155]. In ersten Versuchen wurde die Diazoxidverbindung **69** mit einem Überschuß an elektronisch unterschiedlichen Dienen bei Raumtemperatur versetzt bzw. auch

thermisch behandelt.

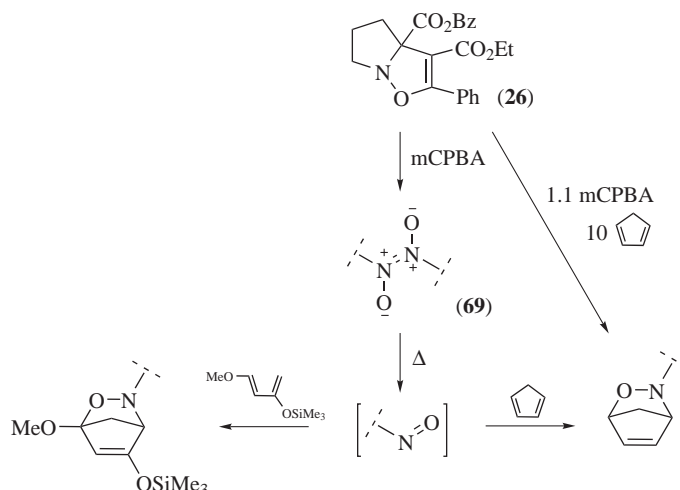


Abbildung 2.61: Versuch zum chemischen Abfangen der Nitrosofunktion

Weder bei Zimmertemperatur noch bei erhöhter Temperatur wurde eine Produktbildung beobachtet und bei erhöhter Temperatur trat lediglich Zersetzung auf. Als erfolgversprechender Ansatz und aus der Beobachtung heraus, daß bei tiefen Temperaturen die monomere Nitrosoverbindung metastabil zu sein scheint (Blaufärbung der Reaktionslösung), galt es eine Reaktionsführung zu wählen, bei der ausgehend vom Isoxazolin **26** die latente Nitrosofunktion in Anwesenheit von Cyclopentadien, durch Versetzen mit 1.1 Äquiv. mCPBA bei -30°C und Lichtausschluß freigesetzt werden sollte. Eine anschließende Hetero-Diels-Alder-Reaktion sollte dann das Oxazin-Derivat zugänglich machen (Abbildung 2.61). Auch bei dieser Reaktionsführung konnte weder auf eine Produktbildung noch auf eine oxidative N-O-Bindungsspaltung geschlossen werden. Es wurde lediglich nicht umgesetztes Isoxazolin charakterisiert. Vermutlich liegt der Grund hierfür bei dem niedrigeren Oxidationspotential des Diens im Vergleich zum Isoxazolin.

2.6.10 Gleichgewicht: Diazodioxyd-Nitroso-Oxim-Nitron

Ein Vorliegen eines Gleichgewichtes zwischen der dimeren und der monomeren primären Nitrosoverbindung konnte anhand der Diazodioxydverbindung **73** demonstriert werden. Bei Lagerung bei Zimmertemperatur und Einwirkung von Tageslicht konnte das tricyclische Isoxazolidin (**73b**) nach säulenchromatographischer Aufreinigung als Produkt einer stereoselektiven Umwandlung in einer Ausbeute von 76% isoliert werden.

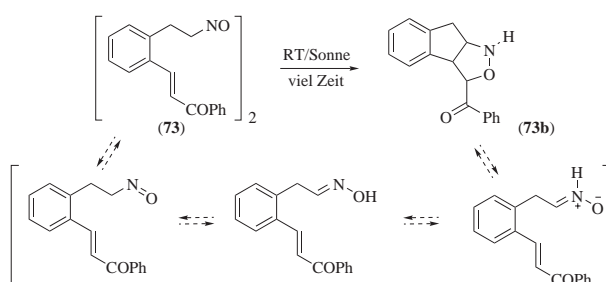


Abbildung 2.62: Isoxazolidindarstellung über Diazodioxid-Verbindung

Mechanistisch ist diese Transformation folgendermaßen zu interpretieren (Abbildung 2.62): zunächst liegt ein Gleichgewicht zwischen der dimeren und der monomeren Form vor. Ein mögliches tautomeres Gleichgewicht zwischen primärer Nitrosfunktion, Oxim und dem entsprechenden *E*-NH-Nitron über einen 1,2-*H*-Shift ergibt eine reaktive Spezies [157], welche als Enophil in einer [3+2]-Cycloaddition mit der *E*-konfigurierten Doppelbindung cyclisiert. Daß es sich um eine pericyclische Reaktion handelt, konnte aufgrund der Stereochemie des Produktes gezeigt werden. Die Generierung nur eines Diastereomeres und eine Kopplungskonstante von $^3J_{HH} = 2.3$ Hz sprechen für einen konzertierten Mechanismus, da von einer konfigurationsreinen *E*-Doppelbindung ausgegangen wurde. Eine analoge Reaktionssequenz in siedendem Benzol, zur Beschleunigung der Reaktion, führte nur zu Spuren des erwünschten Produktes. Hauptsächlich wurde die Zersetzung zu einer Vielzahl aromatischer Verbindungen beobachtet, welche nicht eindeutig charakterisiert werden konnten. Auch bei tiefen Temperaturen (-20°C) und in Abwesenheit von Licht konnte keine analoge Reaktion beobachtet werden, da die dimere Nitrosoverbindung unter diesen Bedingungen stabil bleibt. Anschließend galt es zu untersuchen ob ein analoges Verhalten auch bei anderen Nitrosoverbindungen zu beobachten ist. Hierzu wurden die Diazodioxidverbindungen **69** und **72** bei Raumtemperatur und in siedendem Benzol sich selbst überlassen.

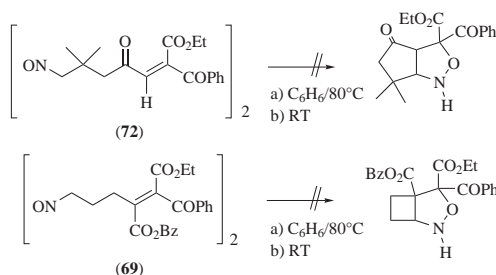


Abbildung 2.63: Versuch weiterer Isoxazolidin-Darstellung über Diazodioxid-Verbindung

Keine dieser Verbindungen zeigte ein analoges Reaktionsverhalten. Die Diazodioxydstruktur blieb sowohl bei Tageslicht und Raumtemperatur als auch in siedendem Benzol stabil.

Versuch zur photochemischen Monomerisierung mit anschließender [3+2]-Cycloaddition

Vor dem Hintergrund, daß wie schon von Platzeck beschrieben [151], eine photochemische Monomerisierung von Diazodioxydstrukturen mittels UV-Licht bei tiefen Temperaturen zu erreichen ist, wurde versucht, die Diazodioxydstruktur **69** in CDCl_3 gelöst in einem Quarz-NMR-Röhrchen bei tiefen Temperaturen (-196°C , fl. N_2) mit UV-Licht zu bestrahlen, um so eine Monomerisierung zu erreichen. Eine anschließende [3+2]-Cycloaddition sollte schließlich das erwünschte Isoxazolidin ergeben.

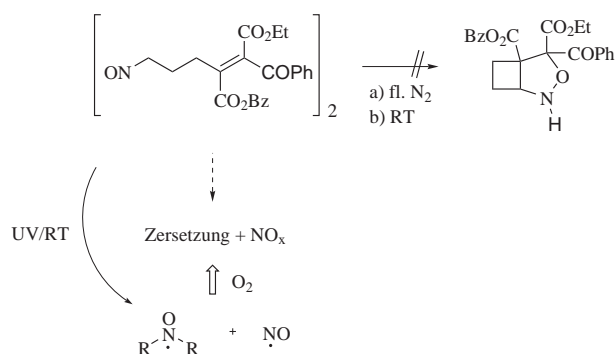


Abbildung 2.64: Photochemische Zersetzung der Diazodioxydstruktur

Doch bei einer Reaktionstemperatur von -196°C konnte weder auf eine Monomerisierung noch auf das Cyclisierungsprodukt geschlossen werden. Bei Raumtemperatur wurde nur Zersetzung unter Freisetzung nitroser Gase beobachtet. Dieser Zersetzungsweg unter photochemischer Einwirkung wurde auch schon von anderen Arbeitsgruppen beobachtet und in der Literatur dokumentiert [151].

2.6.11 Folgechemie der Diazodioxydstruktur

Aufgrund der hohen Anzahl an Funktionalitäten (Ester-, Carbonyl-, Nitroso-Funktion) und dem stark aktivierten Charakter der Doppelbindung der zuvor dargestellten Diazodioxydverbindungen sollten im Folgenden Umsetzungen untersucht werden, welche aus diesen für die organische Synthese interessante Folgeprodukte ergeben würden. Im Mittelpunkt standen die oxidative Spaltung der

Diazodioxydfunktion zum entsprechenden Nitroderivat, sowie Versuche der Reduktion, welche das entsprechende primäre Amin zugänglich machen sollten. Beide Funktionen wären aufgrund der vielseitigen Einsetzbarkeit in der organischen Synthese von großem Interesse.

Oxidative Spaltung der Diazodioxydstruktur

Die große Bandbreite an bekannten Gerüstveränderungs- und Umfunktionalisierungsreaktionen, welche mittels der Nitrofunktion zu erreichen ist, hat bis dato eine intensive Forschung auf diesem Gebiet bewirkt. So gibt es heutzutage neben der klassischen Henry-Reaktion [158] eine Vielzahl an Möglichkeiten, die eine Darstellung von synthetisch interessanten Verbindungen aus der Nitrogruppe erlauben [159–162]. Ausgehend von den Diazodioxydverbindungen (Abbildung 2.66) wurde versucht eine Reaktionsführung zu finden, die eine Darstellung der erwünschten Nitroderivate ermöglichen sollte (Abbildung 2.65). Hierzu wurde die Nitrosoverbindung **69**, gelöst in Benzol mit 2.2 Äquivalenten mCPBA bei verschiedenen Temperaturen versetzt.

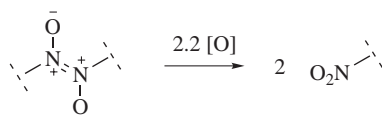


Abbildung 2.65: Darstellung Nitroverbindungen

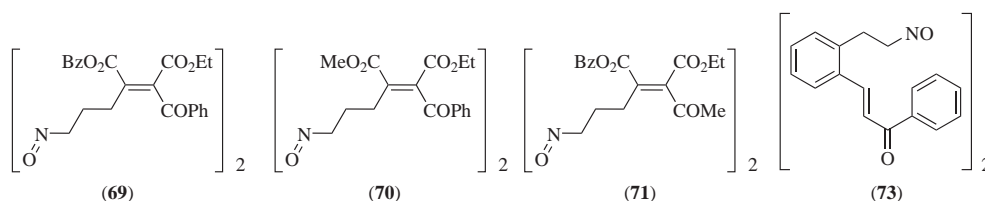


Abbildung 2.66: Eingesetzte Diazodioxydverbindungen

Tabelle 2.17: Darstellung Nitroverbindungen aus Diazo-Dioxid-Strukuren

Eintrag	Verb.	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	69	RT	1d	kein Umsatz
2	69	80	6h	96 (76)
3	71	80	6h	Zersetzung
4	70	80	6h	95 (77)
5	73	80	1d	Spuren

Wie aus Tabelle 2.17 ersichtlich wird, konnte bei Raumtemperatur auch nach einem Tag kein Umsatz beobachtet werden. Dagegen wurde bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80°C, ausgehend von Verbindung **69** schon nach einer Reaktionszeit von sechs Stunden vollständiger Umsatz beobachtet. Die dabei als hellgelbes Öl anfallende Nitroverbindung konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 2.17, Eintrag 2). Die Reaktion verläuft auch unter diesen Bedingungen unter Erhalt der Doppelbindungskonfiguration. Zudem konnte kein negativer Effekt auf die Produktbildung beim Übergang vom Benzylester **69** zum Methylester **70** beobachtet werden. Lediglich der Substituent bei Verbindung **71** hatte einen gravierenden Einfluß auf die Reaktion, da hier nur auf unkontrollierte Zersetzung geschlossen werden konnte. Bei Verbindung **73** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch neben vielen aromatischen Nebenprodukten nur Spuren der entsprechenden Nitroverbindung detektiert, so daß eine säulenchromatographische Aufreinigung nicht lohnenswert erschien.

Aus diesen Beobachtungen heraus war es interessant, eine Darstellung der entsprechenden Nitroverbindungen auch ausgehend von den Isoxazolininen (Abbildung 2.67) in einem „Eintopfverfahren“, ohne vorherige Isolierung der Diazodioxydverbindungen durchzuführen (Abbildung 2.68). Desweiteren sollten auch die Isoxazoline zum Einsatz kommen, bei denen eine Isolierung der Diazodioxydverbindungen nicht gelang (Tabelle 2.14, Isoxazoline **20** und **28**). Hierzu wurden die Isoxazoline in Benzol gelöst, mit 3.3 oder 2.2 Äquiv. mCPBA versetzt und bei 80°C unter Rückfluß gerührt.

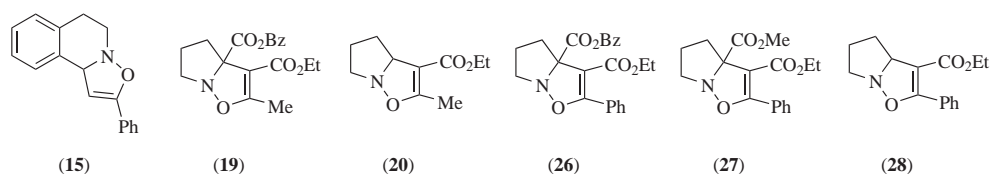


Abbildung 2.67: Eingesetzte Isoxazoline zur direkten Darstellung von Nitroverbindungen.

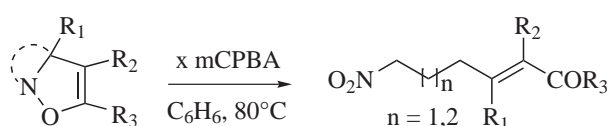


Abbildung 2.68: Direkte Darstellung der Nitroverbindungen **76** und **77** ausgehend von den Isoxazolin **26** und **27**.

Tabelle 2.18: Direkte Darstellung der Nitroverbindungen ausgehend von Isoxazolin.

Eintrag	Isoxazolin	Äquiv. mCPBA	t	Ausbeute [%]
1	28	3.3	1h	Zersetzung
2	28	2.2	1h	Zersetzung
3	20	3.3	1h	Zersetzung
4	20	2.2	1h	Zersetzung
5	26	2.2	6h	97 (76)
6	27	2.2	6h	96 (77)
7	19	3.3	1h	Zersetzung
8	19	2.2	1h	Zersetzung
9	15	2.2	6h	Zersetzung

Es ist möglich die Reaktion bei 80°C NMR-spektroskopisch zu verfolgen. Nach fünf Minuten bei 80°C sind die Isoxazoline **26** und **27** vollständig zur entsprechenden Nitrosoverbindung oxidiert und reagieren dann langsam zu den entsprechenden Nitrokomponenten weiter. Ein positiver Effekt auf die Produktbildung bei den Isoxazolin, bei denen schon die Darstellung der entsprechenden Diazodioxydverbindungen fehlschlug konnte nicht festgestellt werden (Isoxazoline **20** und **28**). Bei diesen Verbindungen konnte lediglich eine schnelle

Braunfärbung der Reaktionslösung beobachtet werden. Auch bei den Isoxazoli-
nen **15** und **19**, bei denen zwar die Darstellung der entsprechenden Diazodioxyd-
verbindungen in guten Ausbeuten erfolgte, aber die Folgechemie zur Nitrover-
bindung versagte, konnte lediglich auf Zersetzung unter diesen Bedingungen ge-
schlossen werden.

Versuche zur reduktiven Spaltung der Diazodioxydstruktur

Hochfunktionalisierte primäre Amine sind aufgrund der mannigfaltigen Folge-
chemie von großer synthetischer Bedeutung. Nicht nur das Vorhandensein freier
Aminofunktionalitäten in einer Vielzahl von Naturstoffen, sondern auch deren Po-
tential zur Darstellung einer großen Bandbreite an anderen Funktionalitäten ma-
chen diese Verbindungen zu hochwertigen Intermediaten in der organischen Syn-
these. Vor diesem Hintergrund heraus erschien es lohnenswert, eine Reduktion der
Diazodioxydfunktionalität ausgehend von den Verbindungen **69** und **70** zu erpro-
ben, und so einen Zugang zu α,β -ungesättigten- ω -Aminotricarbonylverbindungen
zu eröffnen (Abbildung 2.69). Hierzu wurden die entsprechenden Diazodioxyd-
verbindungen verschiedenen reduktiven Verfahren unterworfen. Zurückgegrif-
fen wurde vor allem auf klassische Reduktionsverfahren, welche auch bei der
Überführung von Nitroverbindungen zu den entsprechenden Aminen in der Lite-
ratur erfolgreich herangezogen wurden [163–166]. Die Reduktionsmittel NaBH_4
und DIPCl sollten zur Reduktion der Carbonylfunktion herangezogen werden.

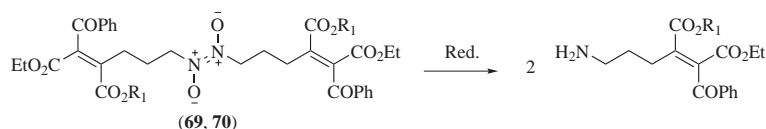


Abbildung 2.69: Versuch der Diazo-Dioxyd-Reduktion

Tabelle 2.19: Reduktion von Diazodioxidstrukturen

Eintrag	R ₁	Reduktionsmittel (Lit.)	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	CO ₂ Bz	Pd/C/NH ₄ CO ₃ ([163])	80	0.5h	Zersetzung
2	CO ₂ Bz	DIPCl ([165])	-20	5d	kein Umsatz
3	CO ₂ Bz	NaBH ₄ ([165])	RT	12h	kein Umsatz
4	CO ₂ Bz	Zn/HOAc ([166])	40 und RT	16 h	Zersetzung
5	CO ₂ Me	Zn/HCl ([166])	40 und RT	16 h	Zersetzung

Bei keiner dieser Umsetzungen konnte das gewünschte Produkt eindeutig charakterisiert werden. Zum Teil erwies sich die dimere Nitrosfunktion als reduktionsunempfindlich, zum anderen konnte NMR-spektroskopisch nur auf Zersetzung geschlossen werden (Tabelle 2.19). Auch die Versuche zur Reduktion der Carbonylverbindungen schlugen fehl.

Um zu untersuchen, ob die Zersetzungsreaktionen aufgrund von Produktinstabilitäten oder auf eine während der Reduktion auftretende reaktive Zwischenpezies zurückzuführen sind, wurde die bereits synthetisierten Nitroverbindungen herangezogen. Da die Reduktion von Nitro- zur entsprechenden Aminofunktion bereits als Standardreaktion durchgeführt wird, sollten diese Umsetzungen sowohl einen Einblick in das reduktive Verhalten der Diazodioxydverbindungen geben, als auch die primären Amine möglicherweise doch noch zugänglich machen. Hierzu wurden die entsprechenden Nitroverbindungen den analogen Reduktionsverfahren unterworfen und zur selektiven Nitrogruppenreduktion zusätzlich mit 10 Äquiv. SmI_2 versetzt (Abbildung 2.70).

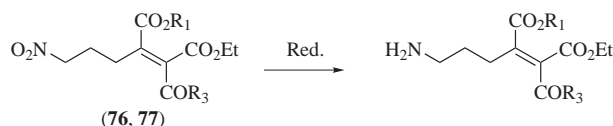


Abbildung 2.70: Reduktion von Nitroverbindungen

Tabelle 2.20: Reduktion von Nitroverbindungen

Eintrag	R1	Reduktionsmittel	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	CO ₂ Bz	Pd/C/NH ₄ CO ₂	80	0.5h	Zersetzung
2	CO ₂ Bz	Zn/HOAc	40 und RT	16 h	Zersetzung
3	CO ₂ Bz	SmI ₂	0	2h	Zersetzung
4	CO ₂ Me	SmI ₂	0	2h	Zersetzung
5	CO ₂ Me	Zn/HCl	40 und RT	16 h	Zersetzung

Analog zu den Reduktionsversuchen der Diazodioxydverbindungen wurde auch bei den Reduktionsversuchen der Nitroverbindungen keine entsprechende Produktbildung beobachtet. Bei sämtlichen Umsetzungen konnte lediglich auf Zersetzung geschlossen werden. Zieht man die Ergebnisse der reduktiven N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolinen mittels Zn (Abschnitt 2.2.2), der Reduktionsversuche in diesem Abschnitt und die Umsetzungen der ungesättigten Carbonylverbindungen mit Hydrazin (Abschnitt 2.7.2) heran, können folgende Zersetzungsreaktionen postuliert werden [Abbildung 2.71, a) und b)].

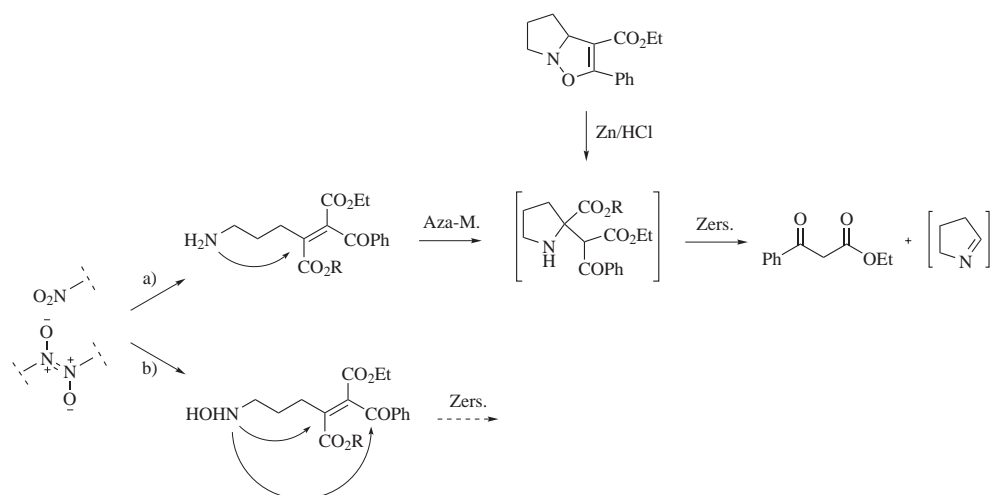


Abbildung 2.71: Abbaumechanismen

Ausgehend von einer erfolgreichen Reduktion der Diazodioxyd- und Nitrofunktion zum entsprechenden Amin [Abbildung 2.71, a)] oder auch Hydroxylamin [Abbildung 2.71, b)], kann es im Folgenden zu einer Aza-Michaelreaktion des Stickstoffes und der stark aktivierten Doppelbindung oder auch Carbonylfunktion kommen. Gestützt wird diese Annahme dadurch, daß Hydrazine (Abschnitt 2.7.2) und Oxime [35] ebenfalls eine Aza-Michelreaktion mit Michaelakzeptoren eingehen, sowie eine Reduktion von Nitrogruppen in Anwesenheit von Aldehyden die zu den entsprechenden Nitronen kondensieren [31]. Das entsprechende Aza-Michaelprodukt sollte hinsichtlich C-C-Bindungsbruch zur Zersetzung tendieren, da auf diesem Wege die gleiche Zwischenstufe generiert würde, die auch schon bei der Zn-Reduktion von C4-Ester-substituierten Isoxazolinen entsteht (vgl. Zn-Reduktion von Isoxazolinen, Abschnitt 2.2.2), welche sich dann zum entsprechenden β-Ketoester zersetzten (Abbildung 2.71).

2.7 Hydrazinchemie

2.7.1 Einleitung

In den letzten Jahren haben sich Heterocyclen des Pyridazinon-Typs in der medizinischen Chemie stetig in den Vordergrund gespielt. Diese Bioisostere des Benzols haben durch ihre weitreichenden pharmakophoren Eigenschaften ein stetig steigendes Interesse in der organischen und medizinischen Chemie erhalten [167–171]. So besitzen die hier abgebildeten Heterocyclen Emorforzon und Zardaverin (Abbildung 2.7.1) cardiotonische bzw. antiinflammatorische Eigenschaften.

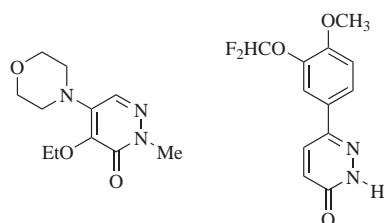


Abbildung 2.72: Emorforzon und Zardaverin

Klassische Synthesen für Pyridazinone gehen von Substitutionsreaktionen an den gesättigten Systemen aus, um aus diesen durch anschließende Oxidation das ungesättigte System zu erhalten (Abbildung 2.73).

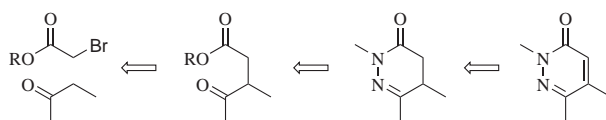


Abbildung 2.73: klassische Synthese

Diese Synthesestrategie weist jedoch Limitierungen hinsichtlich der Toleranz vieler funktioneller Gruppen auf und ist daher nicht auf alle Substitutionsmuster übertragbar. Aufgrund dieser Tatsache, und zur Eröffnung eines Zugangs zu einer erweiterten Strukturvielfalt, sind neue Synthesewege von großem Interesse.

2.7.2 Anwendung der oxidativen Spaltungsprodukte 76 und 77

Das eine direkte Kondensationsreaktion zu Pyridazin-3-onen über eine bereits ungesättigte 1,4-Dicarbonylverbindung bisher nicht literaturbekannt ist, liegt wahrscheinlich an der aufwendigen Synthese des entsprechenden Vorläufermoleküls. Die in Abschnitt 2.5 beschriebene oxidative Spaltung von Isoxazolinen ergibt, wie aufgezeigt, eine simple, effiziente und direkte Synthese der erforderlichen α,β -ungesättigten Ester. So sollte eine Umsetzung dieser Verbindungen mit Hydrazinderivaten eine gute Alternative zum klassischen Syntheseweg dieser Heteroaromaten darstellen. Interessant erscheint dieser Ansatz vor allem auch dadurch, daß durch geeignete Wahl des Substitutionsmusters bei der Darstellung des Vorläufer-Isoxazolins ein breites Substitutionsspektrum am Heteroaromaten zu erreichen wäre. Erwähnenswert an diesem Punkt ist, daß die bei erfolgreicher Cyclisierung erhaltenen Heteroaromaten eine elektronenziehende Estereinheit in 5-Position und einen Alkylrest an 4-Position beinhalten würden. Dieses Substitutionsmuster hat sich bei Struktur-Aktivitäts-Beziehungen als das potenteste bei Blutplättchenaggregationshemmung erwiesen [169, 170].

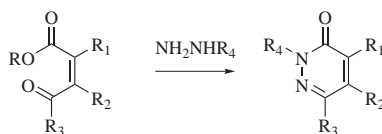


Abbildung 2.74: Arbeitshypothese zur Darstellung der Pyridazin-3-one aus den Spaltungsprodukten **76** und **77**

Um dieses Synthesekonzept zu erproben, wurde in ersten Versuchen eine Kondensationsreaktion mit anschließender Amidbildung durch Versetzen der Nitroverbindung **76** mit Methylhydrazin erprobt. Hierbei wurde eine Reaktionsführung mit 5.6 Äquiv. Methylhydrazin in Dichlormethan bei Raumtemperatur gewählt.

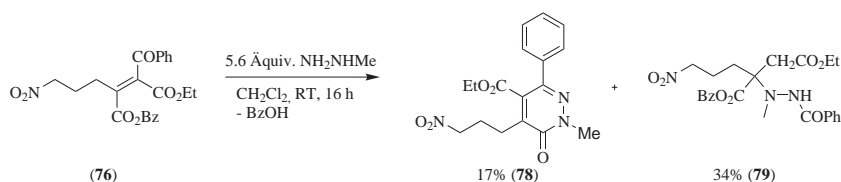


Abbildung 2.75: Darstellung des *N*-Methyl-Pyridazin-3-ons **78** aus dem Spaltungsprodukt **76**

Nach einer Reaktionsdauer von 16 Stunden konnte auf vollständigen Umsatz geschlossen werden und das entsprechende Pyridazin-3-on **78** nach säulenchromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 17% isoliert werden. Neben dem gewünschten Produkt konnte als Nebenreaktion (Verhältnis 41:59) die Bildung des racemischen Acylhydrazins **79** beobachtet werden, welches in einer Ausbeute von 34% isoliert werden konnte. Die Struktur des Acylhydrazins bezüglich der Methylengruppe konnte anhand von ^1H -NMR-long-range-Kopplungsexperimenten eindeutig festgestellt werden. ^1H -NMR-Spektroskopie und Massenspektroskopie ergaben die Struktur bezüglich des Substitutionsmusters der Stickstoffe.

2.7.3 Mechanistischer Vorschlag

Mechanistisch ist die Bildung der Produkte **78** und **79** aus **76** so zu deuten, daß prinzipiell zwei Regioselektivitäten des nucleophilen Angriffes möglich sind. Einerseits kann der erwünschte Kondensationsschritt zum Hydrazone mit nachfolgender Eliminierung des Esters unter Ausbildung der Amidfunktion stattfinden [Abbildung 2.76, Pfad b)]. Andererseits kann aber auch der Stickstoff im Sinne einer Aza-Michael-Reaktion am ungesättigten System angreifen. Ein anschließender nucleophiler Angriff des, bei der Aza-Michaelreaktion nicht involvierten

Stickstoffes an der Carbonylfunktion ergäbe das entsprechende Halbaminal. Aus dieser Zwischenstufe heraus erfolgt ein heterolytischer C-C-Bindungsbruch unter Ausbildung des letztlich isolierten Acylhydrazins **79** [Abbildung 2.76, Pfad a)]. Interessanterweise erfolgt die Aza-Michaeladdition regioselektiv vom höhersubstituierten Stickstoff aus. Ein analoges Produkt, bei dem das Acylhydrazin gebildet wird, welches die *N*-Methylgruppe an der Acyleinheit trägt, konnte nicht beobachtet werden. Dieser Befund wird in einem späteren Abschnitt nochmals aufgegriffen.

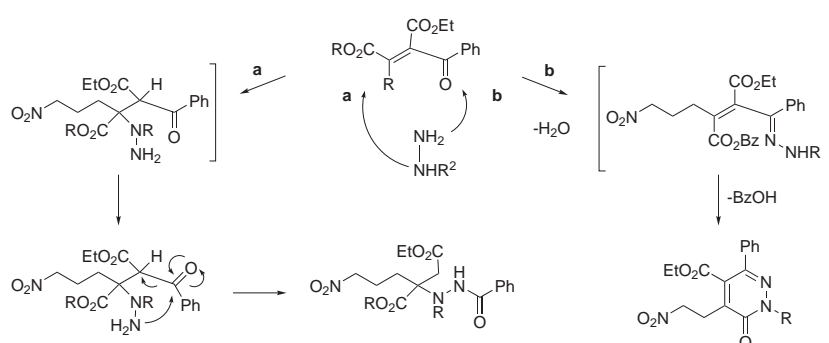


Abbildung 2.76: Mechanismus-Vorschlag zur Bildung des Pyridazin-3-ons und des Acylhydrazins **78** und **79** aus **76**

2.7.4 Zusatz von Additiven zur Beeinflussung der Regioselektivität

Um eventuell die Regioselektivität der Reaktion auf die Seite des erwünschten Heteroaromaten zu dirigieren, wurden Versuche unternommen, dies durch Zusatz von Säuren zu erreichen. Hintergrund dieser Überlegung war das Katalysieren des Kondensationsschrittes. Hierzu wurde das Edukt in Anwesenheit verschiedener Säuren und Lösungsmittel den analogen Reaktionsbedingungen unterworfen (Abbildung 2.77).

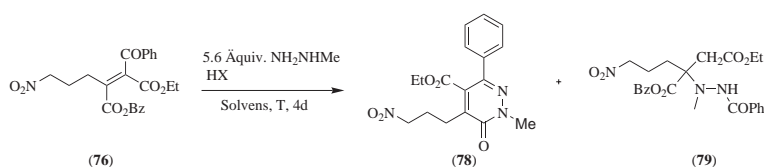


Abbildung 2.77: Zusatz von Additiven zur Beeinflussung der Regioselektivität

Tabelle 2.21: Zusatz von Additiven zur Beeinflussung der Regioselektivität

Eintrag	Solvens	Zusatz	T [°C]	Umsatz [%]	Verhältniss [78:79] [%]
1	CH ₂ Cl ₂	HCl	RT	100	41:59
2	CH ₂ Cl ₂	HCl	40	100	31:69
3	EtOH	HCl	RT	100	39:61
4	Benzol	pTosOH	RT	100	38:62

Wie aus den Verhältnissen in Tabelle 2.21 ersichtlich wird, konnte bei allen Umsetzungen ein vollständiger Umsatz beobachtet werden und auch die Reinheit der Umsetzungen waren alle vergleichbar. Leider wurde bei keiner der Reaktionsführungen ein nennenswerter Einfluß auf die Regioselektivität beobachtet (Tabelle 2.21).

2.7.5 Untersuchung des sterischen Anspruches des Hydrazinderivates auf die Regioselektivität

Um zu untersuchen, ob der Regioselektivität der Reaktion eventuell ein sterischer Einfluß obliegt und sich hieraus eine eindeutige Reaktionsabfolge ergibt, wurden Versuche durchgeführt, dies durch geeignete Wahl des Hydrazinderivates zu demonstrieren. Zu erwarten war, daß durch Erhöhung des Raumanspruches des Hydrazins die Kondensationsreaktion in den Vordergrund rücken sollte, da diese Position im Vergleich zum β -Kohlenstoff, sterisch nicht ganz so anspruchsvoll sein sollte. Hierzu wurde die α, β -ungesättigte Carbonylverbindung zum einen mit Phenylhydrazin und zum anderen mit Hydrazin versetzt.

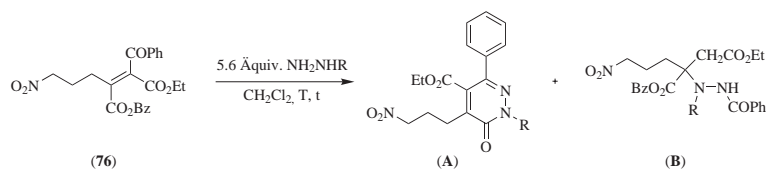


Abbildung 2.78: Untersuchung des sterischen Anspruches des Hydrazinderivates auf die Regioselektivität

Tabelle 2.22: Untersuchung des sterischen Anspruches des Hydrazinderivates auf die Regioselektivität

Eintrag	R	Zusatz	T [°C]	t	Verhältniss [A:B] [%]	Ausbeute [%]
1	H	-	RT	0.5	0:100	84 (80)
2	Ph	HCl	40	16	100:0	60 (81)

Bei beiden Umsetzungen konnte ein quantitativer Umsatz und gute Ausbeuten der entsprechenden Produkte erzielt werden. Wie erwartet, wurde auch bei beiden Reaktionen eine eindeutige Regioselektivität beobachtet. Hierbei wird bei Einsatz des sterisch anspruchsvolleren Phenylhydrazins nur das Pyridazinon **81** gebildet, während bei Hydrazin regioselektiv das Acylhydrazin **80** isoliert werden konnte. Dies läßt den Schluß zu, daß sich, wie erwartet, die Regioselektivität anhand des sterischen Anspruches des Hydrazins dirigieren läßt.

2.7.6 Elektronische Betrachtung der Regioselektivität

Zunächst soll in diesem Teilabschnitt die Regioselektivität der Aza-Michaelreaktion mit Methylhydrazin anhand dessen Grenzorbitalen diskutiert werden. Da bei dieser Umsetzung das Acylhydrazin gebildet wird, bei dem zunächst ein nucleophiler Angriff des N-Methyl-Stickstoffes an die Doppelbindung erfolgt (Abbildung 2.76, a), sterisch jedoch Gründe eher einen Angriff mit dem endständigen Stickstoff begünstigen sollten, erschien es plausibel, die Regioselektivität anhand elektronischer Gegebenheiten zu begründen. Quantenmechanische Berechnungen der Orbitale des Methylhydrazins ergaben tatsächlich, daß im HOMO die Elektronendichte an dem höher substituierten Stickstoff wesentlich größer ist als am unsubstituierten Stickstoff (Abbildung 2.81) ⁵. Die dadurch erhöhte Nucleophilie des entsprechenden Stickstoffes zeigt sich in der entsprechenden Produktbildung.

Energetische Betrachtungen der höchstbesetzten Orbitale des Phenylhydrazins ergaben eine analoge Regioselektivität der Aza-Michaelreaktion (Abbildung 2.79). Auch in diesem Fall sollte der höhersubstituierte Stickstoff die Aza-Michaelreaktion einleiten. Daß jedoch diese Regioselektivität nicht beobachtet wird, liegt an der grundsätzlichen Regioselektivität der Reaktion. Denn hierbei konnte nur das Produkt isoliert werden, welches sich aus einem Angriff des

⁵In Abbildung 2.79 sind graphisch die Orbitale der eingesetzten Hydrazine abgebildet. Hierbei bezeichnet HOMO das höchste besetzte Orbital, während HOMO-1 und HOMO-2 die energetisch darunter liegenden besetzten Orbitale definiert.

endständigen Stickstoffes an die Carbonylfunktion ergibt (Abbildung 2.76, b). Dieser Punkt soll im folgenden näher erläutert werden.

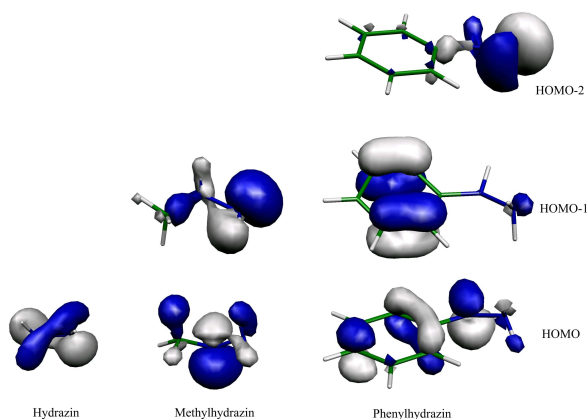


Abbildung 2.79: Graphische Darstellung der Grenzorbitale der eingesetzten Hydrazine

Tabelle 2.23: Orbitalenergien der Grenzorbitale der eingesetzten Hydrazine

Hydrazin	Orbital	Energie [eV]
N_2H_4	HOMO	-5.6835
$\text{N}_2\text{H}_3\text{Me}$	HOMO	-5.837
$\text{N}_2\text{H}_3\text{Me}$	HOMO-1	-5.8294
$\text{N}_2\text{H}_3\text{Ph}$	HOMO	-5.0316
$\text{N}_2\text{H}_3\text{Ph}$	HOMO-1	-5.2825
$\text{N}_2\text{H}_3\text{Ph}$	HOMO-2	-6.4483
$\text{N}_2\text{H}_3\text{Fmoc}$	HOMO-3	-6.5246

Neben einem sterischen Einfluß, kann die Regioselektivität von nucleophilen Reaktionen auch anhand der Grenzorbitalwechselwirkung (FMO-Theorie; HSAB-Prinzip) diskutiert werden. Qualitativ kann die Regioselektivität durch die Clappman-Salem-Gleichung beschrieben werden. Diese Gleichung beinhaltet einen Coulomb-, einen Orbital- so wie auch ein closed-shell-repulsion-Term. Letzterer wird der Einfachkeithalber nicht berücksichtigt, da dieser die Wechselwirkung zwischen zwei besetzten Orbitalen beschreibt und nicht zur Bindung beiträgt. Bei den beiden anderen Termen bestimmt, je nach energetischer Lage der wechselwirkenden Orbitale, eher der eine oder der andere Term die Reaktion.

Bei energetisch nahe liegenden Orbitalen spricht man von einer Weich-Weich-Wechselwirkung und der Orbitalterm ist bestimmend. Liegen die wechselwirkenden Orbitale energetisch weit auseinander handelt es sich um eine Hart-Hart-Wechselwirkung und der Coulombterm bestimmt die Reaktion, und aus einer orbitalkontrollierten wird eine ladungskontrollierte Reaktion. Quantenmechanische Berechnungen der Orbitale, der in der Reaktion involvierten Reaktionszentren sollten Aufschluß über deren energetische Lage und Hinweise auf die dominierenden Orbitalwechselwirkung geben ⁶.

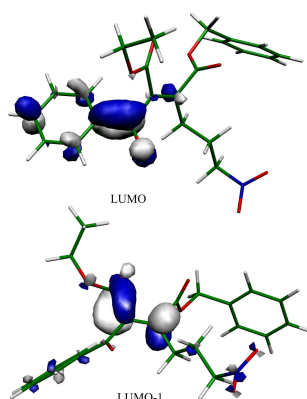


Abbildung 2.80: Graphische Darstellung der unbesetzten Grenzorbitale des Akzeptors **76**

Tabelle 2.24: Orbitalenergien der unbesetzten Orbitale LUMO und LUMO-1 des Akzeptors **76**

Orbital	Energie(eV)
LUMO (C=O)	1.7205
LUMO-1 (C=C)	2.3579

Für die elektronische Diskussion der grundlegenden Regioselektivität soll im Folgenden nur die Reaktion in Betracht gezogen werden, die über einen nucleophilen Angriff des Stickstoffes an die Carbonylfunktion eingeleitet wird (Abbildung 2.76, b). Da diese Reaktion über das entsprechende Hydrazon verläuft,

⁶In Abbildung 2.80 sind graphisch die Orbitale des Akzeptors **76** abgebildet. Hierbei bezeichnet LUMO das energetisch niedrigste unbesetzte Orbital, während LUMO-1 das energetisch darüber liegende unbesetzte Orbital.

entfallen von Seiten der Hydrazinderivate alle besetzten Grenzorbitale, die keine Elektronendichte am endständigen Stickstoff aufweisen, da nur dieser in der Lage ist ein Hydrazon zu bilden. Desweiteren soll nur diese Wechselwirkung zur Diskussion herangezogen werden, da hier im Gegensatz zur Aza-Michaelreaktion sterische Wechselwirkungen vernachlässigbar sind. Ergebnisse aus der Synthese haben ergeben, daß das Verhältniss Acylhydrazin:Pyridazin-3-on bei Verwendung von Hydrazin 100:0, bei Methylhydrazin 60:40 und bei Einsatz von Phenylhydrazin 0:100 beträgt. Nimmt man also die Orbitale (Abbildung 2.79) und deren Energiewerte (Tabelle 2.23), welche die höchste Elektronendichte am endständigen Stickstoff aufweisen und das LUMO der C=O-Bindung (Abbildung 2.80, Tabelle 2.24), so kann folgender Trend festgestellt werden. Beim Übergang vom Hydrazin, über das Methylhydrazin bis zum Phenylhydrazin nimmt die Energiedifferenz der wechselwirkenden Orbitale zu. Im Sinne einer ladungskontrollierten Reaktion würden diese Ergebnisse sehr gut mit den beobachteten Regioselektivitäten übereinstimmen, so daß eine solche Hart-Hart-Wechselwirkung postuliert werden kann.

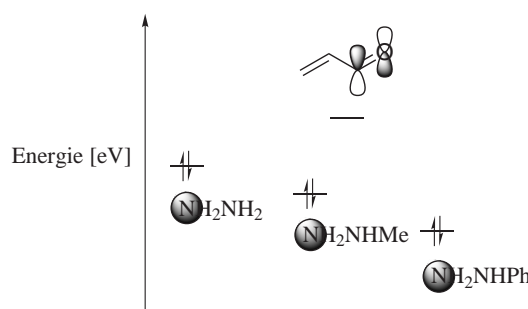


Abbildung 2.81: Schematisch dargestellte relative energetische Lage der HOMOs der Hydrazine zum C=O zentrierten LUMO des Akzeptors **76**

2.7.7 Versuche zur Darstellung *N*-geschützter Pyridazin-3-one

Laut Literatur haben sich vor allem *NH*-substituierte Pyridazin-3-one als pharmakologisch wirksame Verbindungen herauskristallisiert [171]. Wie zuvor beschrieben, ist der direkte Zugang über die Umsetzung von α,β -ungesättigten Estern mit Hydrazin jedoch nicht möglich. Der Beobachtung zufolge, daß die Regioselektivität zugunsten des Heterocyclus mit dem sterischen Anspruch des Hydrazinderivates korreliert (Abschnitt 2.7.5) und zudem die Lage der H_2N -Homo-Energie (Tabelle 2.23) einen regioselektiven Angriff an die Carbonylfunktion vorhersagt, wurde eine Reaktionsführung erprobt, bei der ein Fmoc-substituiertes Hydrazin bzw. Ethoxycarbazat zum Einsatz kamen (Abbildung 2.82), um in einer anschließenden Reaktion die Schutzgruppe basenkatalysiert abzuspalten. Auf diesem Weg

könnte schließlich das *NH*-substituierte Pyridazin-on zugänglich gemacht werden.

Hierzu wurde eine Lösung der Nitroverbindungen **76** und **77** in Dichlormethan/Methanol mit 2 Äquiv. Fmoc-Hydrazin bzw. 5.6 Äquiv. Ethoxycarbazat und 0.2 ml Säure (HX) versetzt und 16 h unter Rückfluß und 10 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Zugabe der Säure sollte neben einem katalytischen Effekt zudem eine Entschützung des freien Fmoc-Carbazats durch das freiwerdende Alkoholat verhindern, da das freiwerdende Hydrazin in einer wesentlich schnelleren Reaktion erneut das unerwünschte Acylhydrazin ergäbe (Abschnitt 2.6.5).

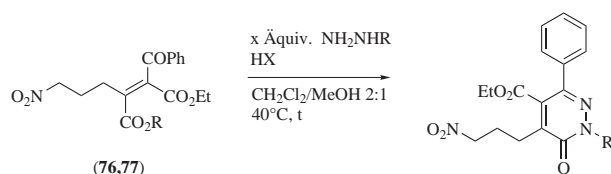


Abbildung 2.82: Darstellung *N*-geschützter Pyridazin-3-one

Tabelle 2.25: Darstellung *N*-geschützter Pyridazin-2-one

Eintrag	Edukt	R	HX	T[°C]	Ausbeute[%]
1	76	-Fmoc	HCl	40	15 ^a (82)
2	76	-Fmoc	Citrat-Puffer	40	kein Umsatz
3	77	-Fmoc	HCl	40	20 ^b (83)
4	76	-CO ₂ Et	HCl	40	Zersetzung

^a in Anwesenheit einiger Neben- bzw. Zersetzungsprodukte, ^b wahrscheinlich handelt es sich hierbei um das Methoxy-Pyridazin-3-on (R = CO₂Me), welches aus einer Umesterungsreaktion mit dem Fmoc-Baustein hervorkommt

So konnten bei den Reaktionsführungen mit den Bausteinen **76** und **77**, H₂NNHFmoc und 2N HCl nach säulenchromatographischer Aufreinigung und anschließender präparativer Dünnschichtchromatographie jeweils eine Fraktion isoliert werden, die im ¹H-NMR neben einigen Nebenprodukten bzw. Zersetzungsprodukten den charakteristischen Signalsatz eines Pyridazin-3-ons enthielten. Eine analoge Reaktionsführung unter Verwendung eines Citratpuffers, führte bei gleichbleibenden Reaktionsbedingungen zu keiner Produktbildung. Um eventuelle Produktinstabilitäten zu umgehen und den sterischen Anspruch etwas zu mindern, wurde Ethoxycarbazat herangezogen und einer analogen Reaktion unterzogen. Auch hier konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Es blieb lediglich der Schluß auf Zersetzung.

Ausblick und erste Versuche: Um eine neue Schutzgruppe zu wählen, welche den sterischen Anspruch gewährt, zudem aber auch einigermaßen säure- und basenstabil sein sollte, wurde versucht ein silyliertes Hydrazinderivat aufzubauen. Dieses sollte in einer nachfolgenden Umsetzung zum entsprechenden Pyridazin-3-on zum Einsatz kommen, und durch anschließende Desilylierung mittels TBAF das freie Amin generieren (Abbildung 2.83).

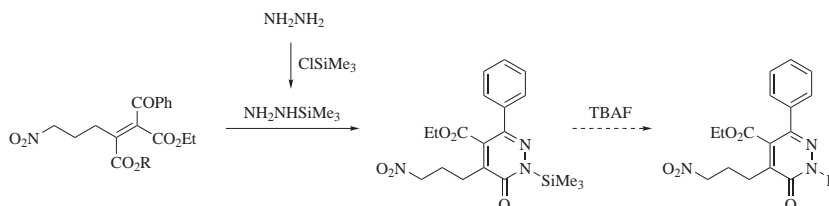


Abbildung 2.83: Arbeitshypothese Silyl-Hydrazin

Im Rahmen dieser Arbeit und in einem ersten Versuch konnte die Darstellung des silylierten Hydrazins jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden.

2.7.8 Acylhydrazine

Acylhydrazine haben sich in den letzten Jahren ebenfalls als interessante Verbindung erwiesen [189]. So stechen sie, neben ihrer z.T. pharmakologischen Wirksamkeit [190], besonders durch ihre vielseitige Einsetzbarkeit zur Darstellung einer großen Bandbreite an verschiedenen Verbindungen hervor [191], z.B. bei geeignetem Substitutionsmuster zur Darstellung von β -Lactambausteinen [172]. Die Acylhydrazineinheit kann zudem als *N*-geschützte Aminofunktion angesehen werden und durch reduktive Spaltung der *N-N*-Bindung z.B. mittels SmI_2 leicht freigesetzt werden (Abbildung 2.84). Eine klassische Synthese geht von den entsprechenden Acylhydrazonen aus, um durch Reduktion diese Bausteine zugänglich zu machen (Abbildung 2.84). Synthetisch wird diese Reaktionsabfolge vor allem zur reduktiven Aminierung von Carbonylfunktionen verwendet, wodurch optisch reine Amine aus den entsprechenden Carbonylverbindungen zugänglich gemacht werden [192].

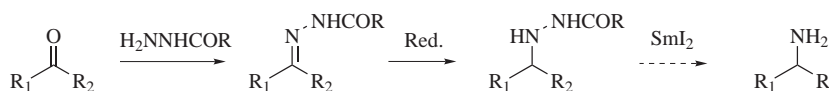


Abbildung 2.84: Reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen

Wie in Abschnitt 2.7.2 bereits aufgezeigt, stellt das Versetzen von hochaktiven Doppelbindungen mit Hydrazinderivaten einen neuartigen, schnellen und

unter sehr milden Reaktionsbedingungen ablaufenden Zugang für diese interessanten Precursoren dar. Die hier dargestellten Verbindungen repräsentieren unter den Acylhydrazinen durch ihren hohen Funktionalisierungsgrad eine besonders interessante Verbindungsklasse. So können sie aufgrund der Position der Estergruppen wahlweise entweder als α - oder auch als β -geschützte Aminosäureester angesehen werden. Auch zur Darstellung von neuartigen β -Lactamverbindungen können diese β -Ester-Acylhydrazine herangezogen werden. Die Anwesenheit einer terminalen Nitrogruppe eröffnet desweiteren die Möglichkeit strukturmodifizierender Folgechemie [159–162], um auf diesem Weg viele interessante Zielverbindungen darzustellen (Abbildung 2.88).

Ausgehend von der Beobachtung, daß bei Versetzen der Nitroverbindung **76** mit Methylhydrazin bzw. Hydrazin, die entsprechenden Acylhydrazine in Ausbeuten von 34% bzw. 85% isoliert werden konnten, wurde dieser Ansatz im folgenden auf strukturmodifizierte α,β -ungesättigte Verbindung angewendet, um so die Vielseitigkeit dieser Reaktionsabfolge zu untersuchen. Im Vordergrund stand vor allem die Darstellung orthogonal geschützter Verbindungen, um eine selektive Folgechemie zu ermöglichen. Hierzu wurde der Methylester **77** herangezogen, da bei einer reduktiven *N-N*-Bindungsspaltung der Acylhydrazin-Einheit der Benzylester keine optimale Orthogonalität aufweisen sollte. Außerdem sollte diese Umlagerungsreaktion auch auf der Stufe der entsprechenden Nitrosoverbindung erprobt werden, da diese sich, je nach Reduktionsmethode, als ungewöhnlich stabil erwiesen hatte (NaBH_4 und DIPCl) und sich hierdurch ebenfalls, aufgrund der Reduktionsempfindlichkeit der Nitrofunktion eine selektive Reduktion eröffnen würde. Wie aus den später erläuterten Reduktionen von nitrofunktionalisierten Acylhydrazinen hervorgeht, erschien es interessant einen Versuch der Umsetzung der aktivierten Doppelbindung mit Hydroxylamin durchzuführen. Bei dem sich ergebenden Produkt sollte die *N-O*-Bindung auch in Gegenwart der Nitrofunktion leicht zu spalten sein, so daß sich hier ein guter Zugang zum entsprechenden freien Amin ergäbe.

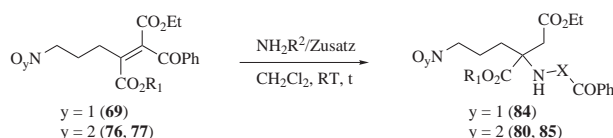


Abbildung 2.85: Synthese von Acylhydrazinen

Tabelle 2.26: Synthese von Acylhydrazinen

Eintrag	R ₁	R ₂	Y	Zusatz	X	T[°C]	t	Ausbeute[%]
1	CO ₂ Bz	-NH ₂	1	-	NH	RT	15 min	71 (84)
2	CO ₂ Bz	-NH ₂	2	-	NH	RT	15 min	84 (80)
3	CO ₂ Me	-NH ₂	2	-	NH	RT	15 min	81 (85)
4	CO ₂ Me	-OH	2	NEt ₃	O	RT	16h	-

Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich wird, konnten sämtliche Acylhydrazine in sehr guten Ausbeute innerhalb kürzester Reaktionszeiten (15 min) isoliert werden. Die alterierten funktionellen Gruppen üben dabei keinen negativen Einfluß auf eine Produktbildung aus, so daß eine Darstellung orthogonal geschützter Verbindungen möglich ist. Bei der Umsetzung mit Hydroxylamin konnte zwar auf einen vollständigen Umsatz geschlossen werden, jedoch leider keine einheitliche Reaktionssequenz nachvollzogen werden.

2.7.9 Versuch der enantioselektiven Darstellung von Acylhydrazinen

Aufgrund der Tatsache, daß Acylhydrazine dieses Typs, wie erwähnt, als geschützte α - oder β -Aminosäuren angesehen werden können und sich aus dem dargestellten Substitutionsmuster die Möglichkeit ergibt, z.B. neue β -Lactambausteine darzustellen, war es von Interesse eine asymmetrische Reaktionsführung zur Darstellung optisch aktiver Verbindungen zu erproben. Es wurde sowohl eine Reaktionsführung mit 20 mol% Lewissäure in Anwesenheit eines chiralen Liganden, als auch eine Organokatalyse erprobt. Als chirale Lewissäure wurde hier das Cu(OTf)₂ in Anwesenheit von Bisoxazolinliganden herangezogen und als Organokatalysator wurde das von McMillan eingeführte sekundäre Amin **K1** (Abbildung 1.59) verwendet.

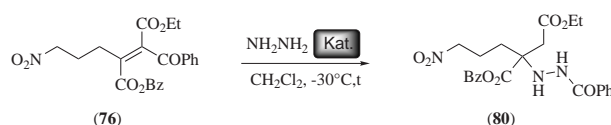


Abbildung 2.86: Asymmetrische Synthese von Acylhydrazinen

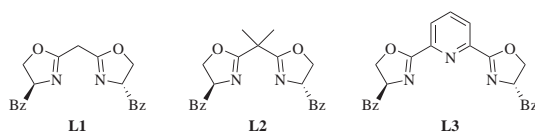


Abbildung 2.87: Eingesetzte Liganden

Tabelle 2.27: Asymmetrische Synthese von Acylhydrazinen

Eintrag	Katalysator	Ligand	T[°C]	t	ee[%]
1	K1	-	-30	3d	kein Umsatz
2	Cu(OTf) ₂	L1	-30	3d	0
3	Cu(OTf) ₂	L2	-30	3d	0
4	Cu(OTf) ₂	L3	-30	3d	16

Nach einer Reaktionszeit von drei Tagen konnte eine unterschiedliche Aktivierung der eingesetzten Katalysatoren beobachtet werden. So eignet sich der Organokatalysator für diese Reaktion nicht, da auch nach dieser Reaktionszeit kein Umsatz beobachtet werden konnte. Bei Verwendung von Cu(OTf)₂ in Anwesenheit der chiralen Liganden wurde zwar ein vollständiger Umsatz beobachtet, jedoch blieb eine asymmetrische Induktion nur für den Fall des „Pybox“-Liganden im mäßigen bis schlechten Bereich (Tabelle 2.27). Angesichts dieser ernüchternden asymmetrischen Induktionen wurden an diesem Punkt vorerst keine weiteren Untersuchungen zur Erhöhung der Enantioselektivitäten unternommen, jedoch erscheint dieser Ansatz sehr erfolgsversprechend um optisch aktive Acylhydrazine zugänglich zu machen.

2.7.10 Folgechemie des Acylhydrazins

Wie erwähnt erlaubt die Acylhydrazin-Einheit eine mannigfaltige Folgechemie. So sind bis dato eine Vielzahl an Transformationen literaturbekannt, die ausgehend von diesen Verbindungen eine Synthese von unterschiedlichsten Strukturen erlauben. In Abbildung 2.88 sind einige dieser Umfunktionalisierungsreaktionen aufgezeigt. Im speziellen ausgehend von den zuvor dargestellten Acylhydrazinen würden sich bei erfolgreicher Umsetzung ein Vielzahl von interessanten Folgeprodukten ergeben. So können diese Verbindungen z.B. als geschützte Derivate von Verbindung **H3** angesehen werden, welche als ein potentieller Carboxypeptidase B-Inhibitor gilt [175]. Die Hydrazin- α,β -dicarbonsäurederivate **H4** stellen vor

allein, seit der Entdeckung, daß dieses Strukturmerkmal in einer Reihe von Aminotransferaseinhibitoren vorkommt, eine interessante Substanzklasse dar [176].

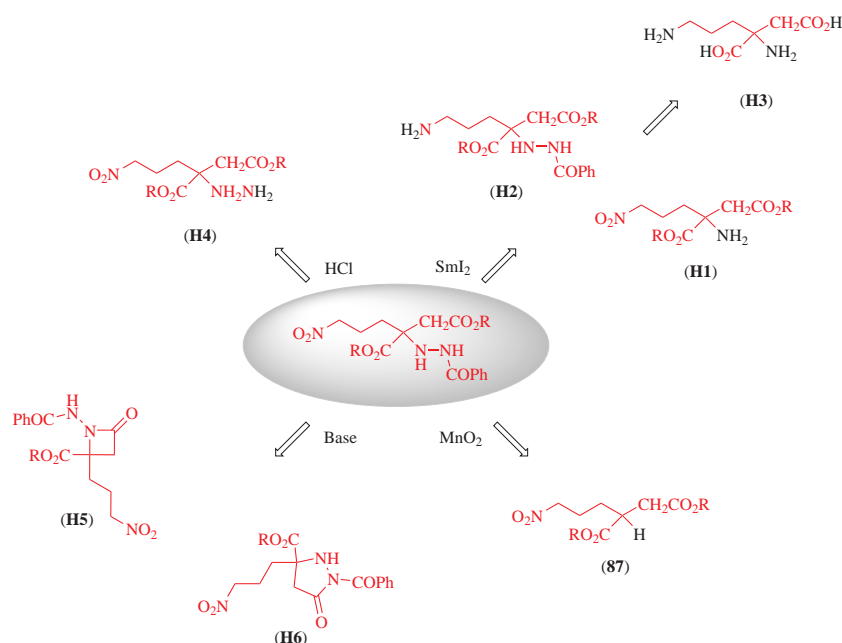


Abbildung 2.88: Schema der Folgechemie von ω -Nitro-Acylhydrazinen

Bei geeignetem Substitutionsmuster und durch Umsetzungen mit Basen (*n*-BuLi) besteht desweiteren die Möglichkeit der Darstellung von *N*-geschützten β -Lactamen [172] (Abbildung 2.88, H5), bzw. von Pyrazolinonen (Abbildung 2.88, H6) bei Verwendung von Natriummethanolat als Base [172]. Eine interessante Reaktion würde sich aus der Oxidation der Acylhydrazinfunktion zur entsprechenden Diimin-Verbindung ergeben. Inwiefern dieses Intermediat in einer Folgereaktion eingesetzt werden kann, sei nachfolgend aufgezeigt (Abbildung 2.92).

SmI₂-Reduktion des Acylhydrazins

Zunächst sollte aber aus der Motivation, die freien Amine zu synthetisieren eine Reduktion der entsprechenden Acylhydrazine erprobt werden. Da beide funktionellen Gruppen, Nitro und Acylhydrazinfunktion hinsichtlich Reduktion mittels SmI₂ instabil sein sollten, galt das Hauptaugenmerk der Chemoselektivität dieser Umsetzung. Hierzu wurden zunächst die Verbindungen in wasserfreiem Methanol gelöst und bei 0°C mit 10 Äquiv. SmI₂-THF-Lösung (0.1 M in THF) versetzt (Abbildung 2.89).

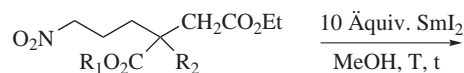


Abbildung 2.89: Versuche zur Darstellung NH₂-funktionalisierter Bausteine durch SmI₂-Reduktion

Tabelle 2.28: Versuche zur Darstellung NH₂-funktionalisierter Bausteine durch SmI₂-Reduktion

Eintrag	R ₂	R ₁	t	T[°C]	Ausbeute[%]
1	NHNHCOPh	Benzylester	16h	0/RT	Zersetzung
2	H	Methylester	16h	0/RT	Zersetzung
3	NHNHCOPh	Methylester	16h	0/RT	Zersetzung
4	NHNHCOPh	Methylester	2h	0	Zersetzung

Nach einer Reaktionszeit von 16h konnte zwar bei allen Umsetzungen auf vollständigen Umsatz geschlossen werden, jedoch konnte bei keiner Reaktion das entsprechende Amin isoliert werden. Auch eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 2h hatte keinen positiven Einfluß auf die Produktbildung. Weder die Reduktion des methylestersubstituierten Derivates, um Zersetzungen des entsprechenden Benzylesters an dieser Position auszuschließen, noch eine analoge Reaktionsführung mit der Nitroverbindung ohne Acylhydrazineinheit führten zum Erfolg. Bei letzterer Umsetzung galt es zu untersuchen, inwiefern eine Reduktion beider funktioneller Gruppen eine eindeutige Produktcharakterisierung verhinderte.

So sollte im Folgenden eine kürzere Reaktionszeit mit anschließendem Schützen der freiwerdenden Aminofunktion erprobt werden [172]. Hierzu wurde die Verbindung **85** in wasserfreiem Methanol gelöst und bei -20°C mit 10 Äquiv. SmI₂-THF-Lösung versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 0.5 Stunden wurde zur Vermeidung unkontrollierter Folgereaktionen das freie Amin mittels Z-Schutzgruppe geschützt.

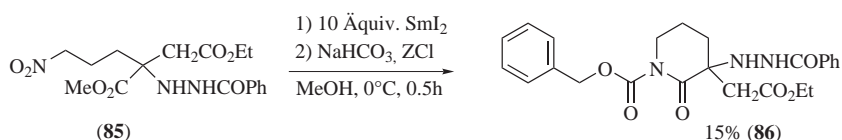


Abbildung 2.90: Darstellung des δ-Lactams

Schließlich konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung das erwünschte Produkt der Nitroreduktion zwar nicht in Form des Z-geschützten Amins, sondern in Form des entsprechenden δ -Lactams **86** in einer Ausbeute von 15% isoliert werden. Dieses entsteht vermutlich in einer nachfolgenden Cyclisierungsreaktion aus dem geschützten Amin mit dem Methylester (Abbildung 2.90).

Versuch zur Darstellung des β -Lactams

Neben dem zuvor synthetisierten δ -Lactam **86** sollte nun auch das entsprechende β -Lactam zugänglich gemacht werden. Literaturhinweisen zufolge [172], sollte eine Deprotonierung des N-H-Protons mit 1.1 Äquiv. *n*-Butylli die Cyclisierung zum erwünschten β -Lactam einleiten, während schwächere Basen (NaOEt) die Cyclisierung zum 5-gliedrigen Diazacyclus induzieren würden [172]. Hierzu wurde das Acylhydrazin in wasserfreiem THF gelöst und bei -78°C mit 1.1 Äquiv. *n*-Butylli versetzt (Abbildung 2.91).

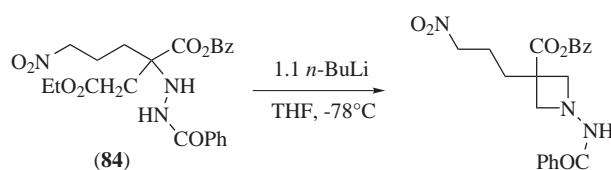


Abbildung 2.91: Versuch zur β -Lactam-Synthese ausgehend von **84**.

Es trat zwar eine sofortige Gelbfärbung der Reaktionslösung auf, jedoch konnte nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden nur auf Zersetzung geschlossen werden. Anscheinend verhindern die vielen funktionellen Gruppen eine eindeutige Reaktionsabfolge. Probleme könnten die diversen aciden Protonen bereiten, und die große Anzahl an Reaktionsmöglichkeiten.

Oxidative Fragmentierung von Acylhydrazinen

Im Folgenden wird eine Umsetzung beschrieben, bei der es sich formal um eine oxidative Reduktion des Acylhydrazins handelt. Grundgedanke war zunächst die Oxidation des Hydrazins zum entsprechenden Acyldiimin. Die hierdurch aktivierte Carbonylfunktion der Acyleinheit sollte dann in der Lage sein, nach einem nucleophilen Angriff auf die Carbonylfunktion Stickstoff abzuspalten. Hieraus ergibt sich ein Enolation, welches prinzipiell von jedem Elektrophil angegriffen werden kann. Um dieses Reaktionsprinzip zu veranschaulichen wurde zu einer Lösung des Acylhydrazins in Ethanol MnO_2 gegeben und 1h unter Rückfluß

gerührt. Hierbei sollte das Ethanol als Nucleophil agieren und das entstandene Enolat protoniert werden.

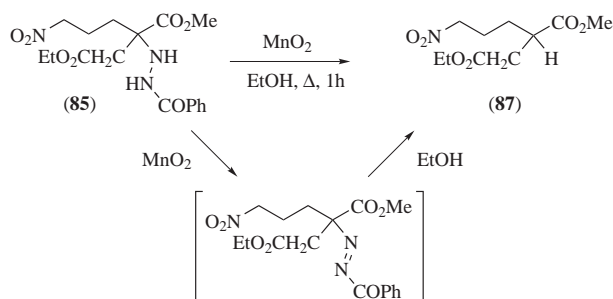
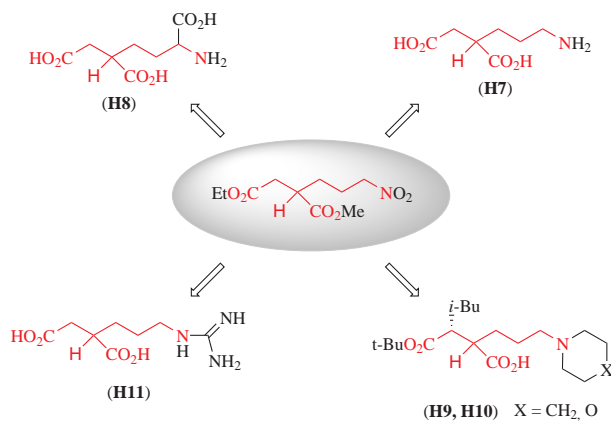


Abbildung 2.92: Oxidative Fragmentierung

Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde konnte auf vollständigen Umsatz geschlossen werden und nach Abfiltrieren des überschüssigen MnO_2 und Entzug des Solvens das reduzierte Produkt (87) in einer Ausbeute von 78 % isoliert werden. Wie in folgender Abbildung ansatzweise aufgezeigt, ergibt diese Reaktionssequenz ein Strukturmerkmal, welches sich in vielen Naturstoffen und pharmakologisch wirksamen Substanzen wiederfindet.



So stellt Verbindung **H7** einen Carboxypeptidase B und N Inhibitor dar [177], während **H8** zuvor als nichtnatürliche Aminosäure Anwendung fand. Verbindungen **H9** und **H10** stellen zwei Strukturelemente aus einer Reihe von Metallproteinaseninhibitoren dar. Bei Verbindung **H11** handelt es sich um einen starken, selektiven und irreversiblen Enkephalinconvertase Inhibitor [178].

Kapitel 3

Experimenteller Teil

3.0.11 Methoden

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AC 200 und DRX 500 der Firma *Bruker* bei 200 MHz bzw. 500 MHz aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ -Werte in ppm relativ zum internen Lösungsmittelpeak angegeben. Als externer Standard diente Tetramethylsilan (TMS).

In Klammern sind die Signalmultiplizitäten, die Kopplungskonstanten J in Hz und die durch Integration ermittelte Protonenzahl vermerkt. Die Multiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett), br (verbreitertes Signal). Die Spektren wurden soweit nicht anders angegeben bei Raumtemperatur aufgenommen.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AC 200 und DRX 500 der Firma *Bruker* bei 50 MHz bzw. 125 MHz aufgenommen. Als Lösungsmittel und Referenzsubstanz diente Deuteriochloroform (CDCl_3). Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ -Werte in ppm relativ zum internen Lösungsmittelpeak angegeben.

Die Anzahl der direkt gebundenen Protonen wurde durch DEPT-Messungen ermittelt und ist in Klammern angeführt, quartäre Kohlenstoffatome werden als C_q abgekürzt.

IR-Spektren wurden mit dem Infrarot-Spektrophotometer 881 der Firma *Perkin-Elmer* vermessen. Die Spektren wurden als ATR (Attenuated Total Reflectance) aufgenommen. Die Lage der Banden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektren (LR-MS) sowie hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden auf einem *Finnigan* MAT 95 SQ oder *Varian* MAT 711 aufgenommen. Die Ionisierung der Proben erfolgte durch Elektronenstoß (EI) bei einem Ionisierungspotential von 70 eV. Die relativen Signalintensitäten sind in Klammern in Prozent angegeben.

Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario El der Firma *Analytik Jena* durchgeführt.

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator 254 der Firma *Merck* (Kieselgel, Merck 60 F₂₅₄ Platten, Schichtdicke 0.2 mm) entwickelt. Zur Detektion wurden UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und folgende Tauchreagenzien verwendet. Seebach-Reagenz: 1.00 g Cer(IV)-sulfat, 2.50 g Molybdätophosphorsäure und 4 ml konz. H₂SO₄ in 96 ml Wasser. Kaliumpermanganat-Reagenz: 1.00 g Kaliumpermanganat und 5.00 g Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser.

Säulenchromatographie wurde mit Flash-Kieselgel der Firma *ICN* (ICN silica, 32-63 μ m, 60 Å, *ICN Biomedicals GmbH*) bei 0.5 - 0.8 bar Überdruck durchgeführt.

Lösungsmittel für die Reaktionen wurden in p.a. Qualität erworben, wie folgt getrocknet und vor Gebrauch destilliert: Diethylether über Lithiumaluminiumhydrid, THF über Kalium / Benzophenon, Dichlormethan über Calciumhydrid und Toluol über Natrium / Benzophenon. Andere verwendete Lösungsmittel wurden über Molekularsieb 4 Å getrocknet.

Die zur Chromatographie und Extraktion verwendeten Lösungsmittel waren technischer Qualität und wurden vor Gebrauch getrocknet und destilliert: Essigsäureethylester über Calciumhydrid, Pentan und Dichlormethan über Phosphorpentoxid und Diethylether über KOH. Aceton und Methanol wurden destilliert.

Alle übrigen kommerziell erhältlichen Materialien wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

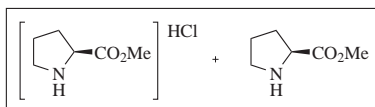
Chemische Namen für die synthetisierten Verbindungen wurden mit dem Chem-Draw Programm Version 7.0 erstellt und entsprechen der Beilstein Nomenklatur. In einigen Fällen wurde zum besseren Verständnis der chemischen Namen von dieser Nomenklatur abgewichen. Die Nummerierung der Atome in den Strukturabbildungen dient der Zuordnung in den NMR-Spektren und entspricht nicht immer der Nomenklatur.

3.0.12 Aminosäuren und Nitrone (1.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Aminosäuremethylester

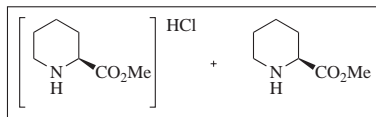
Zu einer Suspension der (S)-Aminosäure in Methanol tropft man unter Eiskühlung bei 0°C 1.1 Äquiv. SOCl_2 und die klare Lösung wird über Nacht gerührt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Anschließend wird das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl mit Ether bis zur Kristallisation digeriert. Der Ester wird in Form des Hydrochlorids als ein farbloser Feststoff erhalten. Den freien Aminosäureester erhält man aus dem Hydrochlorid indem man das Salz in wenig Wasser löst und mit NaHCO_3 *fest* auf pH 8-9 einstellt. Anschließend werden 300 ml Dichlormethan hinzugegeben, mit MgSO_4 das Wasser gebunden, filtriert und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Die freien Aminosäureester fallen in Form farbloser Öle an.

Prolinmethylester (1)



Prolinmethylester*HCl: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 44 g (0.387 mol) (S)-Prolin in 400 ml Methanol und 32 ml (0.43 mol) SOCl_2 durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt); **Ausbeute** 63 g (0.387 mol, 100%); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.48 (br, 1H, NH, tauscht mit D_2O aus), 9.18 (br, 1H, NH, tauscht mit D_2O aus), 4.42-4.36 (m, 1H, C^*H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.51-3.36 (m, 2H, NCH_2), 2.37-2.27 (m, 1H, CHH), 2.13-1.95 (m, 3H, CH_2CHH); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.01 (CO_2Me), 58.98 (C^*H), 53.19 (OCH_3), 45.61 (NCH_2), 28.39 (CH_2), 23.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Prolinmethylester (1): Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 10 g (60.6 mmol) Prolinmethylester*HCl, 5 ml H_2O und 300 ml Dichlormethan zum Extrahieren durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt); **Ausbeute** = 6.96 g (57 mmol, 96%); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.74-3.66 (m, 1H, C^*H), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.07-2.79 (m, 2H, NCH_2), 2.29 (br, NH, tauscht mit D_2O aus), 2.16-1.99 (m, 1H, CHH), 1.87-1.61 (m, 3H, CH_2CHH); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.01 (CO_2Me), 58.98 (C^*H), 53.19 (OCH_3), 45.61 (NCH_2), 28.39 (CH_2), 23.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

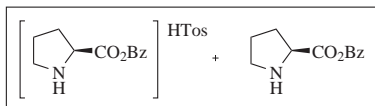
Picolinmethylester (2)

Picolinmethylester*HCl: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 13 g (0.1 mol) (S)-Picolin in 100 ml Methanol und 10 ml (0.12 mol) SOCl_2 durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt); **Ausbeute** 18 g (0.1 mol, 100%); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.16 (br, 1H, NH, tauscht mit D_2O aus), 9.74 (br, 1H, NH, tauscht mit D_2O aus), 3.92 (m, 1H, C^*H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.61-3.46 (m, 2H, NCH_2), 3.10-3.01 (m, 1H, CHH), 2.31-1.23 (m, 5H, $\text{CHHCH}_2\text{CH}_2$).

Picolinmethylester (2): Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 10 g (55 mmol) Picolinmethylester*HCl, 5 ml H_2O und 300 ml Dichlormethan zum Extrahieren durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt); **Ausbeute** = 7.5 g (53 mmol, 95%); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (m, 1H, C^*H), 3.20-3.00 (m, 1H, NCHH), 2.7 (m, 1H, NCHH), 2.00-1.30 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.49 (CO_2Me), 58.38 (C^*H), 51.92 (OCH_3), 45.54 (NCH_2), 28.88 (CH_2), 25.45, (CH_2), 23.82 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

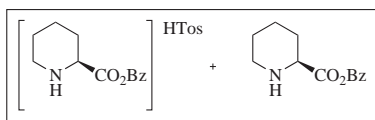
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Aminosäurebenzylester

0.39 mol Aminosäure, 0.43 mol (1.1 Äquiv.) pTosOH und 0.43 mol (1.1 Äquiv.) Benzylalkohol werden in Benzol am Wasserabscheider 10 d zum Refluxieren erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidete (0.82 mol). Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Ester wird in Form des Hydrotosylats als ein farbloser Feststoff erhalten. Den freien Aminosäureester erhält man aus dem Hydrotosylats indem man das Salz in wenig Wasser löst und die Suspension mit $\text{NaHCO}_3_{\text{fest}}$ auf pH 8-9 einstellt. Anschließend werden 300 ml Dichlormethan hinzugegeben, mit MgSO_4 das Wasser gebunden, filtriert und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Die freien Aminosäureester fallen in Form farbloser Öle an.

Prolinbenzylester (3)

Prolinbenzylester*HTos: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 44 g (0.387 mol) (S)-Prolin, 42 g (0.42 mmol, 1.1 Äquiv.) Benzylalkohol und 88 g (0.42 mmol, 1.1 Äquiv.) pTosOH durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt); **Ausbeute** = 145 g (0.387 mol, 100%); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.64 (br, 1H, NH, tauscht mit D_2O aus), 8.85 (br, 1H, NH, tauscht mit D_2O aus), 7.8-7.15 (m, 9H, H_{arom}), 5.12 (m, 1H, C^*H), 5.10 (s, 3H, OCH_2), 3.51-3.36 (m, 2H, NCH_2), 2.37-2.27 (m, 1H, CHH), 2.13-1.95 (m, 3H, CH_2CHH).

Prolinbenzylester (3): Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 10 g (26 mmol) Prolinbenzylester*HTos, 5 ml H_2O und 300 ml Dichlormethan zum Extrahieren durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt); **Ausbeute** = 5.4 g (26 mmol, 100%); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.74-7.11 (m, 5H, H_{arom}), 5.18 (d, $^2\text{J} = 12.5$ Hz, 1H, OCHHPh), 5.08 (d, $^2\text{J} = 12.5$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.62-4.47 (m, 1H, C^*H), 3.60-3.32 (m, 3H, CHHCH_2), 2.38-1.87 (m, 3H, CHHCH_2).

Picolinbenzylester (4)

Picolinbenzylester*HTos: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 50 g (0.387 mol) (S)-Picolinsäure, 42 g (0.42 mol, 1.1 Äquiv.) Benzylalkohol und 88 g (0.42 mol, 1.1 Äquiv.) pTosOH durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in Anwesenheit von nicht umgesetzter Aminosäure und Benzylalkohol. Überschüssiger Benzylalkohol wird destillativ im Hochvakuum entfernt. Überschüssige Aminosäure wird bei der Überführung ins freie Amin unter basischen Bedingungen entfernt; **Ausbeute** = 37 g (0.09 mmol, 25 %) isoliert. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.47 (br, NH), 8.80 (br, NH), 7.74-7.11 (m, 9H, H_{arom}), 5.15 (d, $^2\text{J} = 12.2$ Hz, 1H, OCHHPh), 5.06 (d, $^2\text{J} = 12.2$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.60-4.45 (m, 1H, C^*H), 3.62-3.30 (m, 3H, CHHCH_2), 2.38-1.87 (m, 5H, $\text{CHHCH}_2\text{CH}_2$), 2.38 (s, 3H, CH_3).

Picolinbenzylester (4): Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 10 g (26 mmol) Picolinbenzylester*HTos, 5 ml H₂O und 300 ml Dichlormethan zum Extrahieren durchgeführt; **Ausbeute** = 5.6 g (26 mmol, 100 %). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.50-7.23 (m, 5H, *H_{arom}*), 5.19 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.57-3.53 (m, 1H, C*H), 3.22-3.16 (m, 1H, CHH), 2.79-2.66 (m, 1H, CHH), 2.32 (br, NH), 2.05-1.97 (m, 1H, CHH), 1.83-1.43 (m, 5H, CHHCH₂CH₂).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Nitrone

Darstellung mittels Na₂WO₄

Die Synthese wurden in Anlehnung an [42] durchgeführt

Zu einer Lösung vom Aminosäureester in a) Ethanol b) Aceton oder c) H₂O werden 4 mol% Natriumwolframat*dihydrat zugegeben und langsam mit 3 Äquiv. H₂O₂ unter Eiskühlung versetzt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Bei der Zugabe muß streng darauf geachtet, daß die Lösungstemperatur von 10°C nicht überschritten wird. Anschließend wird noch bei Raumtemperatur gerührt. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, wird der Überschuß an Wasserstoffperoxid durch Zugabe von MnO₂ (soviel bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist) im Eisbad entfernt (ca. 0.5 h Rühren). Die Lösung wird mit Kochsalz gesättigt, Wasser zugegeben und dreimal mit Chloroform/Ethanol 2:1 extrahiert. Bei Verwendung von Ethanol als Reaktionslösungsmittel kann durch Zugabe von 2 Volumenanteilen Chloroform direkt zur Extraktion übergegangen werden. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

Darstellung mittels MeReO₃

Die Synthese wurden in Anlehnung an [41] durchgeführt

Zu einer Lösung vom Aminosäureester in a) Ethanol oder b) Aceton, wurden 3 mol% Methyltrioxorhenium (MTO) zugegeben und langsam mit c) 10 Äquiv. H₂O₂ oder d) 2 Äquiv. UHP bei 0°C unter Eiskühlung versetzt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Bei der Zugabe muß streng darauf geachtet, daß die Lösungstemperatur von 10°C nicht überschritten wird. Anschließend wird noch bei Raumtemperatur gerührt. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, wird der Überschuß an Wasserstoffperoxid durch Zugabe von MnO₂ (soviel bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist) im Eisbad entfernt (ca. 0.5 h Rühren). Die Lösung wird mit Kochsalz gesättigt, Wasser zugegeben und dreimal mit Chloroform/Ethanol 2:1 extrahiert. Bei

Verwendung von Ethanol als Reaktionslösungsmittel kann durch Zugabe von 2 Volumenanteilen Chloroform direkt zur Extraktion übergegangen werden. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

Darstellung mittels DMD

Die Synthese wurden in Anlehnung an [44] durchgeführt

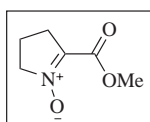
Zu einer Lösung von 3-4 Äquiv. (bezogen auf das Amin) Dimethyldioxiran (DMD), dargestellt aus Aceton und Caroscher-Säure [?], wird der Aminosäureester gelöst in Aceton unter Eiskühlung langsam hinzugegeben (Mengen siehe Einzelvorschriften). Bei der Zugabe sollte streng darauf geachtet werden, daß eine Lösungstemperatur von 10°C nicht überschritten wird. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, wird das Solvens und überschüssiges DMD unter vermindertem Druck abdestilliert.

Darstellung mittels SeO₂

Die Synthese wurden in Anlehnung an [43] durchgeführt

Zu einer Lösung von Aminosäureester in Ethanol, werden 5 mol% Selendioxid zugegeben und langsam mit 3 Äquiv. H₂O₂ bei 0°C unter Eiskühlung versetzt. Bei der Zugabe muß streng darauf geachtet werden, daß eine Lösungstemperatur von 10°C nicht überschritten wurde. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, wird der Überschuß an Wasserstoffperoxid durch Zugabe von MnO₂ (soviel bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist) im Eisbad entfernt (ca. 0.5 h Rühren). Die Lösung wird mit Kochsalz gesättigt, Wasser zugegeben und drei mal mit Chloroform/Ethanol 2:1 extrahiert. Bei Verwendung von Ethanol als Reaktionslösungsmittel kann durch Zugabe von 2 Volumen Chloroform direkt zur Extraktion übergegangen werden. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

Prolinmethylester-*N*-Oxid (7)

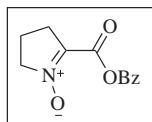


Methoden: MTO [41], Na₂WO₄ [42], DMD [44]

Darstellung mittels Na₂WO₄: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 4.01 g (31.0 mmol) Prolinmethylester (**1**), 0.4 g (1.24

mmol $\text{NaWO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) und 91 mmol H_2O_2 in 10 ml Ethanol durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in Anwesenheit einiger Nebenprodukte ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 70% im Rohprodukt), welche nicht charakterisiert werden konnten. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 10-40%; **Rf** = 0.13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.18 (tt, ^3J = 8.3 Hz, ^5J = 1.46 Hz, 2H, NCH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.02 (tt, ^3J = 8.3 Hz, ^5J = 1.46 Hz, 2H, CH_2), 2.16 (q, ^3J = 7.32 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 160.16 (CO_2Me), 134.76 ($\text{C}=\text{N}$), 67.00 (NCH_2), 52.38 (OCH_3), 29.90 (CH_2), 16.92 (CH_2); **HR-MS**: $[\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{N}]$, ber.: 143.0582; gefunden: 143.0584.

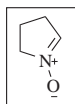
Prolinbenzylester-*N*-Oxid (8)



Methoden: Na_2WO_4 [42], SeO_2 [43]

Darstellung mittels Na_2WO_4 : Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 5 g (24 mmol) Aminosäurebenzylester **3** in 10 ml Ethanol, 0.3 g (0.73 mmol, 3 mol%) Natriumwolframat und (90 mol, 3 Äquiv.) H_2O_2 durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in relativ hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 70% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 2.06 g (9.6 mmol, 40%); **Rf** = 0.15 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.29-7.17 (m, 5H, H_{arom}), 5.13 (s, 2H, OCH_2), 4.04-3.94 (m, 2H, NCH_2), 2.91-2.83 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.06-1.90 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 158.53 (CO_2Bz), 134.76 ($\text{C}=\text{N}$), 133.53 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 127.97 (CH_{arom}), 127.75 (CH_{arom}), 127.71 (CH_{arom}), 66.23 (OCH_2), 65.96 (NCH_2), 29.07 (CH_2), 16.08 (CH_2); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1724 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1693 (m, $\text{C}=\text{C}$); **HR-MS**: $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}]$, ber.: 219.0895; gefunden: 219.0899.

Pyrrolidin-*N*-Oxid (9)

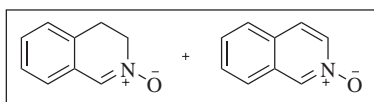


Methoden: SeO_2 [43]

Darstellung mittels SeO_2 : Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvor-

schrift mit 5.0 g (70 mmol) Pyrrolidin (**5**) in 50 ml Ethanol, 0.39 g (3.5 mmol) SeO_2 und (210 mmol) 30%iger H_2O_2 -Lsg durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in Anwesenheit einiger Nebenprodukte (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 60% im Rohprodukt), welche nicht charakterisiert werden konnten. Säulenchromatographische Aufreinigung führte lediglich zur Zersetzung des Nitrons, so daß bei den anstehenden Cycloadditionen stets das Rohprodukt eingesetzt wurde. ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.92-6.87 (m, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 4.03-3.92 (m, 2H, NCH_2), 2.78-2.63 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.33-2.16 (m, 2H, CH_2CH_2).

Tetrahydroisochinolin-*N*-Oxid (**10**)



Methoden: SeO_2 [43]

Darstellung mittels SeO_2 : Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 10.0 g (75 mmol) Tetrahydroisochinolin (**6**) in 50 ml Ethanol, 0.45 g (3.75 mmol, 5 mol%) SeO_2 und (225 mmol) 30%iger H_2O_2 -Lsg durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit, in Anwesenheit von Isochinolin-*N*-Oxid (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 80% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1 an Kieselgel; **Ausbeute** 6.6 g (0.02 mol, 70%); **Rf** = 0.20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.75 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.29-7.09 (m, 4H, H_{arom}), 4.10 (t, 3J = 7.82 Hz, 2H, NCH_2), 3.17 (t, 3J = 7.82 Hz, 2H, CH_2); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 133.83 (CH_{arom}), 129.83 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 129.16 (CH_{arom}), 128.12 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 127.39 (CH_{arom}), 127.03 (CH_{arom}), 125.19 (CH_{arom}), 57.73 (NCH_2), 27.51 (CH_2).

Isochinolin-*N*-Oxid (10b**)**: Des weiteren wurde bei dieser Umsetzung die 10%ige Bildung eines Folgeproduktes beobachtet, welches sich aus einer zweiten Oxidation, vermutlich an benzyliischer Stellung und nachfolgender Wassereliminierung ergibt; **Ausbeute** = 10 %; **Rf** = 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ = 2 : 1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.75 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 8.15-7.50 (m, 6H, H_{arom}).

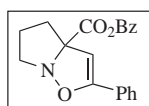
Nitron **11** wurde käuflich bei Aldrich erworben und Nitron **12** wurde von Pablo Contreras nach Literatur [46] synthetisiert.

3.0.13 1,3-dipolare Cycloadditionen (1.2)

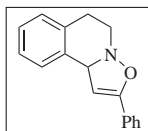
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur thermischen Darstellung von Isoxazolinen via 1,3-dipolarer Cycloaddition

Zu einer Lösung des entsprechenden Nitrons **7-12** in wasserfreiem Dichlormethan werden unter Schutzgasatmosphäre und Rühren die entsprechende Menge des jeweiligen Alkins gegeben (Mengen siehe Einzelvorschriften). Anschließend wird bei der aufgezeigten Temperatur die angegebene Zeit gerührt (Tabelle 1.4). Nach vollständigem Umsatz, bestimmt mittels Dünnschichtchromatographie, wird das Solvens unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

2-Phenyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]isoxazol-3*a*-carbonsäurebenzylester (**13**)

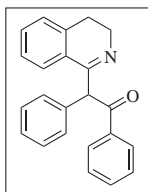


Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.50 g (2.28 mmol) Nitron **8** und 0.93 g (9.12 mmol, 4 Äquiv.) Phenylacetylen **A5** in 2 ml Dichlormethan bei 40°C durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 5-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 und Übergang zu Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.70 g (2.18 mmol, 80%). **Rf** = 0.48 (Pentan/EE 5:1); ¹**H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53-7.27 (m, 10H, *H*_{arom}), 5.22 (s, 2H, CH₂Ph), 5.21 (s, 1H, C=CH), 3.48-3.40 (m, 2H, NCH₂), 2.31-2.06 (m, 2H, C*CH₂), 1.97-1.79 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); ¹³**C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.51 (CO₂Bz), 154.18 (OC=CPh), 135.59 (*C*_{q,arom}), 129.06 (CH_{arom}), 128.33 (CH_{arom}), 128.15 (CH_{arom}), 127.97 (CH_{arom}), 127.74 (CH_{arom}), 125.52 (CH_{arom}), 94.55 (C=CH), 82.73 (*C**_q), 66.67 (OCH₂Ph), 60.08 (NCH₂), 36.89 (CH₂C*), 23.02 (NCH₂CH₂CH₂); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1733 (s, C=O), 1656 (m, C=C); **HR-MS**: [C₂₀H₁₉O₃N] ber.: 321.1364, gefunden: 321.1370.

2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazol[3,2-a]isochinolin (15)

Die Synthese wurden in Anlehnung an [121] durchgeführt

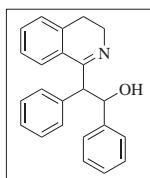
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.27 g (8.63 mmol) Nitron **10** und 8.81 g (0.086 mol, 10 Äquiv.) Phenylacetylen **A5** in 10 ml Dichlormethan bei 40°C und einer Reaktionszeit von 3 Tagen durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 5-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 1.56 g (6.29 mmol, 85%); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 20:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.56-7.14 (m, 9H, *H_{arom}*), 5.77 (d, ³J = 1.96 Hz, 1H, C=CH), 5.36 (d, ³J = 1.94 Hz, 1H, C*H), 3.63-3.51 (m, 1H, NCHH), 3.37-3.26 (m, 1H, NCHH), 2.93-2.86 (m, 2H, NCH₂CH₂); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.04 (C_q, OC=C), 134.98 (C_{q,arom}), 134.71 (C_{q,arom}), 128.89 (CH_{arom}), 128.69 (C_{q,arom}), 128.28 (CH_{arom}), 126.66 (CH_{arom}), 126.53 (CH_{arom}), 126.24 (CH_{arom}), 125.46 (CH_{arom}), 97.99 (OC=CH), 67.61 (C*H), 50.02 (NCH₂), 25.98 (CH₂CH₂). **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1706 (s, C=O), 1686 and 1636 (m, C=C); **HR-MS**: [C₁₇H₁₄ON], ber.: 248.1075, gefunden: 248.1070. **Elementaranalyse**: C: 81.90, H: 6.06, N: 5.62, gefunden: C: 81.28, H: 6.10, N: 5.66.

2-(3,4-Dihydro-isochinolin-1-yl)-1,2-diphenyl-ethanon (15b)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.5 g (3.42 mmol) Nitron **10** und 6.05 g (0.034 mol, 10 Äquiv.) Diphenylacetylen in 5 ml Dichlormethan bei 40°C und einer Reaktionszeit von 3 Tagen durchgeführt. Neben unumgesetzten Nitron **10** und weiterer Nebenprodukte (¹H-NMR-spektroskopisch detektiert aus dem Rohprodukt) konnte das Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH₂Cl₂/MeCN 10:1) an Kieselgel

in einer Ausbeute von 25% isoliert werden; **Ausbeute** = 267 mg (0.85 mmol, 25%); **Rf** = 0.45 (CH₂Cl₂/MeCN 10:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.12-7.12 (m, 14H, *H_{arom}*), 7.59 (s, 1H, C^{*}*H*), 3.80 (ddd, ²J = 12.68 Hz, ³J = 5.7 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1H, NCHH), 3.16 (ddd, ²J = 12.68 Hz, ³J = 5.7 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1H, NCHH), 3.05 (ddd, ²J = 15.6 Hz, ³J = 4.9 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, CHHPh), 2.79 (ddd, ²J = 15.6 Hz, ³J = 4.9 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, CHHPh); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 197.34 (COPh), 164.79 (C=N), 138.59 (*C_{q,arom}*), 135.42 (*C_{q,arom}*), 134.94 (*C_{q,arom}*), 133.30 (*CH_{arom}*), 131.83 (*CH_{arom}*), 129.66 (*CH_{arom}*), 129.10 (*C_{q,arom}*), 129.01 (*CH_{arom}*), 128.75 (*CH_{arom}*), 128.54 (*CH_{arom}*), 128.45 (*CH_{arom}*), 126.84 (*CH_{arom}*), 62.12 (C^{*}H), 43.13 (NCH₂), 28.25 (CH₂Ph). **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1692 (s, C=O), 1645 (s, C=N).

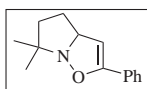
2-(3,4-Dihydro-isochinolin-1-yl)-1,2-diphenyl-ethanol (**15c**)



Zu einer Lösung von 200 mg (0.65 mmol) Verbindung **15b** in 3 ml wasserfreiem Ethanol werden bei Raumtemperatur 51 mg (1.35 mmol, 2.2 Äquiv.) NaBH₄ hinzugegeben und 1h bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend werden zu der Reaktionslösung vorsichtig 2 ml Wasser gegeben und die wässrige Phase 5 mal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Die erwünschte Produkt fällt in Form zweier Diastereomere (de = 0%) an. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit, da ¹H-NMR-spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH₂Cl₂/MeCN 10:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 212 mg (0.65 mmol, 99%); **Rf** = 0.35 (CH₂Cl₂/MeCN 10:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): **Diastereomer 1**: δ [ppm] = 8.02-7.00 (m, 14H, *H_{arom}*), 5.92 (d, ³J = 7.99 Hz, 1H, CH), 5.56 (d, ³J = 7.99 Hz, 1H, CHOH), 4.43 (br, 1H, OH, tauscht mit D₂O aus), 3.69 (ddd, ²J = 12.64 Hz, ³J = 8.78 Hz, ³J = 7.82 Hz, 1H, CHHN), 3.32-3.19 (m, 1H, CHHN), 2.92-2.56 (m, 2H, CH₂Ph); **Diastereomer 2**: δ [ppm] = 8.02-7.00 (m, 14H, *H_{arom}*), 5.67 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, CH), 5.56 (d, ³J = 7.99 Hz, 1H, CHOH), 3.44 (ddd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 6.34 Hz, ³J = 6.82 Hz, 1H, CHHN), 3.32-3.19 (m, 1H, CHHN), 3.12 (br, 1H, OH, tauscht mit D₂O aus), 2.92-2.56 (m, 2H, CH₂Ph); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = **Diastereomer 1 und 2**: 166.26, 164.40 (C=N), 141.88 (*C_{q,arom}*), 140.99 (*C_{q,arom}*), 138.08 (*C_{q,arom}*), 137.79

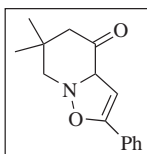
($C_{q,arom}$), 137.21 ($C_{q,arom}$), 137.08 ($C_{q,arom}$), 131.92, 131.60, 129.45, 128.98, 128.48, 128.40, 128.37, 128.19, 127.87, 127.66, 127.59, 127.09, 127.01, 126.90, 126.66, 126.54 (CH_{arom}), 74.13, 74.07 (CHOH), 64.40, 64.29 (CH), 45.81, 44.04 (NCH_2), 28.18, 28.10 (CH_2Ph). **IR** [cm^{-1}] = 3500-3100 (br, OH), 3100-2850 (w, CH), 1630 (s, C=N); **HR-MS**: [$C_{23}H_{20}ON$], ber.: 326.1544, gefunden: 326.1559.

6,6-Dimethyl-2-phenyl-3a,4,5,6-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol (16)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.4 g (3.53 mol) Nitron **11** in 2 ml Dichlormethan und 1.44 g (14.4 mmol, 4 Äquiv.) Phenylacetylen **A5** in 2 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 5-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit (1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.65 g (3.03 mmol, 93%); **Rf** = 0.27 (Pentan/EE 20:1); **1H -NMR** (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.47-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 5.15 (d, 3J = 2.44 Hz, 1H, C=CH), 4.81-4.76 (m, 1H, C^*H), 2.17-2.00 (m, 1H, CHH), 1.80-1.56 (m, 3H, CHHCH₂), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃); **^{13}C -NMR** (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 152.53 (OC=C), 128.88 ($C_{q,arom}$), 128.48 (CH_{arom}), 128.19 (CH_{arom}), 125.37 (CH_{arom}), 96.63 (C=CH), 70.31 (C_q), 69.16 (C^*H), 34.82 (CH_2CH_2), 32.63 (CH_2CH_2), 26.86 (CH₃), 23.25 (CH₃); **IR** [cm^{-1}] = 3400-2850 (w, CH), 1682 (s, C=C); **HR-MS**: [$C_{14}H_{17}ON$], ber.: 215.1310, gefunden: 215.1310; **Elementaranalyse**: ber.: C: 78.10, H: 7.96, N: 6.51, gefunden: C: 77.99, H: 7.87, N: 6.37.

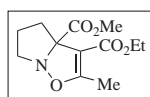
6,6-Dimethyl-2-phenyl-6,7-dihydro-3aH,5H-isoxazol[2,3-a]pyridin-4-on (17)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.5 g (3.54 mmol) Nitron **12** in 2 ml Dichlormethan und 1.44 g (14.16 mmol, 4 Äquiv.) Phenylacetylen **A5** bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluß durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 5-Isoxazolin in Anwesenheit von Spuren des offenkettigen Enaminons (1H -NMR-spektroskopisch detektiert) (1H -NMR-spektroskopische Reinheit von **17** > 90% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 10:1 an Kieselgel;

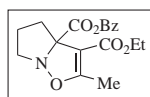
Ausbeute = 0.72 g (2.30 mmol, 65%); **Rf** = 0.40 (Pentan/EE 10:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61-7.39 (m, 5H, *H_{arom}*), 5.17 (d, ³J = 1.96 Hz, 1H, C=CH), 4.92 (s, 1H, C*H), 3.23 (d, ²J = 10.24 Hz, 1H, NCHH), 2.97 (d, ²J = 10.24 Hz, 1H, CHHN), 2.27 (s, 2H, CH₂CO), 1.06 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 206.09 (CO), 155.21 (OC=C), 129.44 (*C_{q,arom}*), 128.37 (*CH_{arom}*), 128.04 (*CH_{arom}*), 125.62 (*CH_{arom}*), 92.13 (C=CH), 74.19 (C*H), 61.53 (CH₂), 50.49 (CH₂), 30.59 (*C_q*), 28.50 (CH₃), 25.39 (CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3400-2850 (w, CH), 1715 (C=O), 1609 (s, C=C); **HR-MS**: [C₁₅H₁₇O₂N], ber.: 243.1259, gefunden: 243.1267; .

2-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3,3a-dicarbonsäure-3-ethyl-3a-methylester (18)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.4 g (2.79 mmol) Nitron **7**, 1.24 g (11.2 mmol, 4 Äquiv.) Butinsäureethylester **A4** in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isloxazolin in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute**: 0.59 g (0.012 mol, 90%); **Rf** = 0.50 (Pentan/EE 5:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.16-4.00 (m, 2H, CO₂CH₂), 3.71 (s, 3H, CH₃), 3.39-3.19 (m, 2H, NCH₂), 2.71-2.52 (m, 1H, CHH), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.13-2.04 (m, 1H, CHH), 1.90-1.77 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.20 (t, ³J = 6.84 Hz, 3H, OCH₂CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.10 (CO₂Me), 165.62 (*C_q*), 163.84 (*C_q*), 103.36 (OC=CMe), 81.89 (C*_q), 60.14 (OCH₂), 59.70 (NCH₂), 52.84 (OCH₃), 34.38 (CH₂CH₂CH₂), 23.52 (CH₂CH₂CH₂), 14.20 (OCH₂CH₃), 12.08 (CH₃).

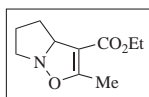
2-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3,3a-dicarbonsäure-3a-benzylester-3-ethyl ester (19)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 3.21 g (0.015 mol) Nitron **8** und 6.72 g (0.06 mol, 4 Äquiv.) Butinsäureethylester **A4** in 5 ml

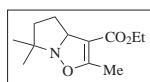
Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute**: 4.12 g (0.012 mol, 83%); **Rf** = 0.50 (Pentan/EE 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.40-7.20 (m, 5H, H_{arom}), 5.32 (d, 2J = 12.2 Hz, 1H, CHHPh), 5.08 (d, 2J = 12.2 Hz, 1H, CHHPh), 4.11-3.88 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.32-3.26 (m, 2H, NCH_2), 2.70-2.56 (m, 1H, CHH), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.13-2.04 (m, 1H, CHH), 1.90-1.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.07 (t, 3J = 6.84 Hz, 3H, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.42 (CO_2Bz), 165.70 (C_q), 163.81 (C_q), 135.76 ($C_{q,\text{arom}}$), 128.31 (CH_{arom}), 127.94 (CH_{arom}), 127.72 (CH_{arom}), 103.16 ($\text{OC}=\text{CMe}$), 81.98 (C^*_q), 67.06 (OCH_2Ph), 60.15 (OCH_2), 59.65 (NCH_2), 34.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 23.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.99 (OCH_2CH_3), 12.05 (CH_3). **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1739 (s, C=O), 1704 (s, C=O), 1651 (m, C=C). **HR-MS**: [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$], ber.: 331.1419, gefunden: 331.1423; **Elementaranalyse**: ber.: N: 4.23, C: 65.24, H: 6.39, gefunden: N: 4.12, C: 65.30, H: 6.11.

2-Methyl-3a,4,5,6-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3-carbonsäureethylester (20)

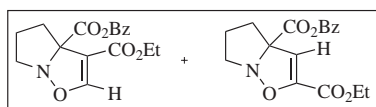


Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.27 g (0.015 mol) unaufgereinigtem Nitron **9** und 6.72 g (0.06 mol, 4 Äquiv.) Butinsäureethylester **A4** in 2 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isoxazolin in Anwesenheit einiger Nebenprodukte ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch detektiert), welche aber vermutlich vom nicht aufgereinigten Nitron **9** stammen. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute**: 1.50 g (7.65 mmol, 51% über 2 Stufen); **Rf** = 0.52 (Pentan/EE 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.67 (br t, 3J = 4.88 Hz, 1H, C^*H), 4.16-4.02 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.33 (dt, 2J = 13.18 Hz, 3J = 5.36 Hz, 1H, NCHH), 3.05-2.90 (m, 1H, NCHH), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.89-1.79 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.69-1.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.18 (t, 3J = 7.32 Hz, 3H, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.53 (C_q), 164.35 (C_q), 103.04 ($\text{C}=\text{CO}$), 69.84 (C^*H), 59.65 (OCH_2), 59.36 (NCH_2), 32.74 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 22.26 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 14.21 (OCH_2CH_3), 11.80 (CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1701 (s, C=O), 1650 (m, C=C); **HR-MS**: [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$], ber.: 197.1051, gefunden:

197.1055.

2,6,6-Trimethyl-3a,4,5,6-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3-carbonsäureethylester (21)

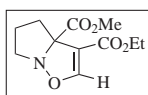
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.69 g (0.015 mol) Nitron **11** und 6.72 g (0.06 mol, 4 Äquiv.) Butinsäureethylester **A4** in 2 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isloxazolin in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 10:1 an Kieselgel; **Ausbeute**: 1.50 g (7.65 mmol, 93%); **Rf** = 0.50 (Pentan/EE 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.78-4.72 (m, 1H, C^*H), 4.19-4.07 (m, 2H, CO_2CH_2), 2.23-2.02 (m, 1H, C^*CHH), 2.11 (d, ^5J = 0.98 Hz, 3H, CH_3), 1.83-1.70 (m, 1H, C^*CHH), 1.63-1.55 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.23 (t, ^3J = 6.84 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.78 (C_q), 164.70 (C_q), 104.42 ($\text{C}=\text{CO}$), 69.51 (C^*H), 69.11 (C_q), 59.45 (OCH_2), 34.42 (CH_2CH_2), 32.74 (CH_2CH_2), 26.09 (CH_3), 23.27 (CH_3), 14.35 (OCH_2CH_3), 11.82 (CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1705 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1655 (m, $\text{C}=\text{C}$); **HR-MS**: [$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$], ber.: 225.1364, gefunden: 225.1369. **Elementaranalyse**: ber.: C: 63.98, H: 8.50, N: 6.22, gefunden: C: 61.58, H: 8.25, N: 5.93.

5,6-Dihydro-4H-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3,3a-dicarbonsäure-3a-benzylester-3-ethylester (22)

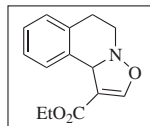
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.4 g (1.84 mmol) Nitron **8** in 2 ml CH_2Cl_2 und 0.71 g (7.3 mmol, 4 Äquiv.) Propiolsäureethylester **A2** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit in einem Regioisomerenverhältnis (4-Isloxazolin/5-Isloxazolin = 85:15, $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt aus dem Rohprodukt) ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 10:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.49 g (1.56 mmol, 85%); **Rf** = 0.4 (4-Isloxazolin) und 0.3 (5-Isloxazolin) (Pentan/EE 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **4-Isloxazolin**: 7.36 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$),

7.31-7.30 (m, 5H, CH_{arom}), 5.27 (d, $^2J = 12.68$ Hz, 1H, $CHHPh$), 5.11 (d, $^2J = 12.68$ Hz, 1H, $CHHPh$), 4.17-3.98 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.39-3.29 (m, 2H, NCH_2), 2.62 (ddd, $^2J = 12.68$ Hz, $^3J = 9.26$ Hz, $^3J = 6.82$ Hz, 1H, CHH), 2.22-2.09 (m, 1H, CHH), 1.96-1.81 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.14 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); **5-Isioxazolin**: 7.33 (s, 5H, CH_{arom}), 5.75 (s, 1H, $C=CH$), 5.19 (s, 2H, CH_2), 4.31-4.19 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.55-3.29 (m, 2H, NCH_2), 2.28-2.07 (m, 2H, CH_2), 1.94-1.83 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.29 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = **4-Isioxazolin**: 170.89 (CO_2Bz), 162.96 (CO_2Et), 153.83 ($CH=C$), 135.65 ($C_{q,arom}$), 128.44 (CH_{arom}), 128.09 (CH_{arom}), 127.78 (CH_{arom}), 109.26 ($CH=C$), 80.79 (C^*_q), 67.37 (OCH_2Ph), 60.48 (NCH_2), 60.15 (OCH_2), 33.94 (CH_2), 23.84 ($CH_2CH_2CH_2$), 14.14 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1741 (s, $C=O$), 1706 (s, $C=O$), 1630 (m, $C=C$); **HR-MS**: [$C_{17}H_{19}O_5N$], ber.: 317.1263; gefunden: 317.1275.

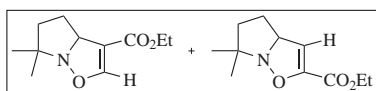
5,6-Dihydro-4H-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3,3a-dicarbonsäure-3-ethylester-3a-methylester (23)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.3 g (2.09 mmol) Nitron **7** und 0.82 g (8.36 mmol, 4 Äquiv.) Propiolsäureethylester **A2** bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit in einem Regioisomerenverhältnis (4-Isioxazolin/5-Isioxazolin = 88:12, 1H -NMR-spektroskopisch bestimmt aus dem Rohprodukt) (1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.41 g (1.73 mmol, 83%); **Rf** = 0.38 (Pentan/EE 5:1); 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.36 (s, 1H, $C=CH$), 4.20-4.08 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.42-4.38 (m, 2H, NCH_2), 2.87-2.70 (m, 1H, CHH), 2.31-2.19 (m, 1H, CHH), 2.05-1.90 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.20 (t, $^3J = 6.84$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 171.59 (CO_2Me), 163.03 (CO_2Et), 153.85 ($CH=C$), 109.40 ($CH=C$), 80.72 (C^*_q), 60.52 (NCH_2), 62.27 (OCH_2), 53.14 (OCH_3), 33.98 (C_qCH_2), 23.88 ($CH_2CH_2CH_2$), 14.33 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1739 (s, $C=O$), 1704 (s, $C=O$), 1651 (m, $C=C$); **HR-MS**: [$C_{15}H_{15}O_5N$], ber.: 241.0950; gefunden: 241.0953.

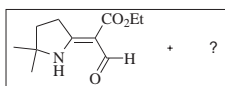
6,10b-Dihydro-5H-isoxazol[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäureethylester (24)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.27 g (8.63 mmol) Nitron **10** in 2 ml CH₂Cl₂ und 3.38 g (34.5 mmol, 4 Äquiv.) Propiolsäureethylester **A2** bei -10°C durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isloxazolin in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 10:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 1.8 g (7.3 mmol, 87%); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 10:1); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.56-7.07 (m, 4H, *H_{arom}*), 7.33 (s, 1H, C=CH), 5.76 (s, 1H, C*H), 4.21-4.12 (m, 2H, CO₂CH₂), 4.09-3.85 (m, 1H, NCHH), 3.18-2.95 (m, 2H, CH₂), 2.61-2.48 (m, 1H, NCHH), 1.22 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.43 (CO₂Et), 153.71 (OCH=C), 135.49 (*C_{q,arom}*), 133.65 (*C_{q,arom}*), 128.09 (*CH_{arom}*), 127.97 (*CH_{arom}*), 126.87 (*CH_{arom}*), 126.46 (*CH_{arom}*), 111.85 (OCH=C), 64.21 (C*H), 59.88 (OCH₂), 51.75 (NCH₂), 23.42 (CH₂), 14.20 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1730 (s, C=O), 1688, 1615, 1599, 1588, 1577 (m, C=C); **HR-MS**: [C₁₄H₁₅O₃N], ber.: 245.1051, gefunden: 245.1057; **Elementaranalyse**: ber.: N: 5.40, C: 69.48, H: 6.61, gefunden: N: 5.21, C: 69.13, H: 6.67.

6,6-Dimethyl-3a,4,5,6-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3-carbonsäureethylester (25)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.11 g (1.8 mmol) Nitron **11** in 2 ml Dichlormethan bei 0°C und 0.1 g (7.2 mmol, 1.1 Äquiv.) Propiolsäureethylester **A2** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit in einem Regioisomerenverhältnis (4-Isloxazolin/5-Isloxazolin = 50:50, ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt aus dem Rohprodukt) (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Keine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel durchführen, da Zersetzung von 4-Isloxazolin; **Rf** = 0.3 (5-Isloxazolin) und 0.2 (4-Isloxazolin) (Pentan/EE 5:1); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = **4-Isloxazolin**: 7.21 (d, ³J = 0.98 Hz, 1H, C=CH), 4.72 (dt, ³J = 8.3 Hz, ³J = 2.92 Hz, 1H, C*H), 4.21 (q, ³J = 7.32 Hz, 2H,

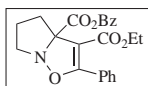
CO₂CH₂), 2.10-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.61 (m, 2H, CH₂), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.27 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.06 (s, 3H, CH₃); **5-Isoxazolin**: 5.71 (d, ³J = 2.92 Hz, 1H, C=CH), 4.72 (dt, ³J = 8.3 Hz, ³J = 2.92 Hz, 1H, C^{*}H), 4.21 (q, ³J = 7.32 Hz, 2H, CO₂CH₂), 2.10-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.61 (m, 2H, CH₂), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.27 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = **5-Isoxazolin**: 158.85 (C_q), 145.26 (C_q), 111.03 (CH=C), 69.79 (C^{*}H), 69.58 (C_q), 61.17 (OCH₂), 34.64 (CH₂), 31.80 (CH₂CH₂), 26.43 (CH₃), 22.99 (CH₃), 14.02 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1734 (s, C=O); **HR-MS**: [C₁₁H₁₇O₃N], ber.: 211.1208; gefunden: 211.1210.



Die säulenchromatographische Aufreinigung von **25** erfolgt unter Zersetzung des 4-Isoxazolines. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.27 (br, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, CHO), 4.17-4.12 (q, ³J = 6.82 Hz, 2H, CO₂CH₂), 3.27 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, CH₂), 1.85 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, CH₂), 1.33 (s, 6H, 2 CH₃), 1.26 (t, ³J = 6.82 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 189.75 (CHO), 172.77 (NC=C), 167.69 (CO₂Et), 97.61 (NC=C), 63.67 (C_q), 59.14 (OCH₂), 34.92 (CH₂), 34.17 (CH₂), 28.34 (2 CH₃), 14.47 (OCH₂CH₃).

Anschließende Lagerung des 5-Isoxazolins erfolgt unter Zersetzung. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.17 (d, ³J = 1.46 Hz, 1H, OCH), 6.16 (d, ³J = 0.96 Hz, 1H, C=CH), 4.23 (q, ³J = 7.32 Hz, 2H, CO₂CH₂), 2.79 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, CH₂), 2.28 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, CH₂), 1.42 (s, 6H, 2 CH₃), 1.30 (t, ³J = 6.84 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.22 (CO₂Et), 136.30 (C_q=CH), 116.23 (C=CH), 100.68 (OCH), 60.82 (C_q), 59.42 (OCH₂), 42.76 (CH₂), 27.98 (2 CH₃), 22.77 (CH₂), 14.52 (OCH₂CH₃).

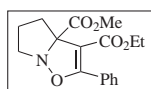
2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3,3a-dicarbonsäure-3a-benzylester-3-ethylester (**26**)



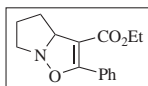
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 3.21 g (0.015 mol) Nitron **8** in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur und 10.44 g (0.06 mol, 4 Äquiv.) Phenylpropionsäureethylester **A3** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische

Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 5.30 g (0.013 mol, 90%). **Rf** = 0.48 (Pentan/EE 5:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38-7.28 (m, 10H, *H_{arom}*), 5.34 (d, ³J = 12.68 Hz, 1H, OCHHPh), 5.10 (d, ³J = 12.68 Hz, 1H, OCHHPh) 4.08-3.84 (m, 2H, CO₂CH₂), 3.46-3.39 (m, 2H, NCH₂), 2.86-2.72 (m, 1H, CHH), 2.29-2.17 (m, 1H, CHH), 1.97-1.91 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.01 (t, ³J = 6.84 Hz, 3H, OCH₂CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.34 (CO₂Bz), 163.62 (*C_q*), 163.09 (*C_q*), 135.77 (*C_{q,arom}*), 130.97 (*CH_{arom}*), 129.30 (*CH_{arom}*), 128.37 (*CH_{arom}*), 128.00 (*CH_{arom}*), 127.78 (2 *CH_{arom}*), 126.80 (*C_{q,arom}*), 103.31 (C=CO), 83.35 (C*), 67.20 (OCH₂Ph), 60.33 (OCH₂), 59.94 (NCH₂), 34.95 (C*CH₂), 23.46 (CH₂CH₂CH₂), 13.79 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1742 (s, C=O), 1710 (s, C=O), 1689, 1639 (m, C=C); **HR-MS**: [C₂₃H₂₃O₅N] ber.: 393.1576, gefunden: 393.1577; **Elementaranalyse**: C: 70.21, H: 5.89, N: 3.56, gefunden: C: 69.66, H: 6.00, N: 3.50.

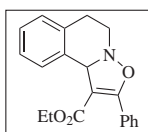
2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3,3a-dicarbonsäure-3-ethylester-3a-methylester (27)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.07 g (0.007 mol) Nitron **7** in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur und 5.22 g (0.03 mol, 4 Äquiv.) Phenylpropionsäureethylester **A3** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isioxazolin in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 2.00 g (0.006 mol, 85%); **Rf** = 0.28 (Pentan/EE 5:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.72-7.38 (m, 5H, *H_{arom}*), 4.23-4.01 (m, 2H, CO₂CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.42-4.38 (m, 2H, NCH₂), 2.87-2.70 (m, 1H, CHH), 2.31-2.19 (m, 1H, CHH), 2.05-1.90 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.16 (t, ³J = 6.84 Hz, 3H, OCH₂CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.05 (CO₂Me), 163.59 (*C_q*), 163.14 (*C_q*), 131.01 (*C_{q,arom}*), 129.36 (*CH_{arom}*), 127.80 (*CH_{arom}*), 126.78 (*CH_{arom}*), 103.45 (C=CO), 83.30 (C*), 60.33 (NCH₂), 59.98 (OCH₂), 52.97 (OCH₃), 35.05 (C*CH₂), 23.49 (CH₂CH₂CH₂), 14.02 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1739 (s, C=O), 1704 (s, C=O), 1651 (m, C=C); **HR-MS**: [C₁₇H₁₉O₅N], ber.: 317.1263; gefunden: 317.1278; **Elementaranalyse**: C: 64.34, H: 6.03, N: 4.41, gefunden: C: 64.29, H: 6.03, N: 4.43.

2-Phenyl-3a,4,5,6-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3-carbonsäureethylester (28)

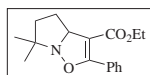
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.27 g (0.015 mol) unaufgereinigtem Nitron **9** in 2 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur und 10.44 g (0.06 mol, 4 Äquiv.) Phenylpropionsäureethylester **A3** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isioxazolin in Anwesenheit einiger Nebenprodukte ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch detektiert im Rohprodukt), welche aber vermutlich vom nicht aufgereinigten Nitron **9** stammen. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 2.05 g (7.95 mmol, 53% über 2 Stufen); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.74-7.29 (m, 5H, arom), 4.95 (t, 3J = 4.88 Hz, 1H, C^*H), 4.11 (q, 3J = 7.32 Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.58-3.47 (m, 1H, NCHH), 3.21-3.07 (m, 1H, NCHH), 2.14-1.99 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.87-1.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.17 (t, 3J = 7.32 Hz, 3H, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 163.79 (C_q), 162.55 (C_q), 130.59 (CH_{arom}), 129.22 (CH_{arom}), 127.63 (CH_{arom}), 127.25 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 103.45 ($\text{C}=\text{CO}$), 71.37 (C^*H), 59.85 (OCH_2), 59.71 (NCH_2), 33.38 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 22.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 14.08 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1706 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1686 and 1636 (m, $\text{C}=\text{C}$); **HR-MS**: [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$], ber.: 259.1208, gefunden: 259.1211. **Elementaranalyse**: C: 68.56, H: 6.16, N: 5.71, gefunden: C: 68.01, H: 6.19, N: 5.94.

2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazol[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäureethylester (29)

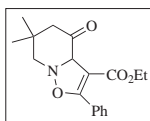
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 2.20 g (0.015 mol) Nitron **10** und 10.44 g (0.06 mol, 4 Äquiv.) Phenylpropionsäureethylester **A3** in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv 4-Isioxazolin in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 10:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 3.57 g (7.95 mmol, 92%); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz,

CDCl₃): δ [ppm] = 7.77-7.09 (m, 9H, H_{arom}), 5.99 (s, 1H, C^*H), 4.13 (q, 3J = 7.32 Hz, 2H, CO_2CH_2), 4.00-3.88 (m, 1H, $NCHH$), 3.26- 3.09 (2 d, 2J = 10.74 Hz, 2H, $NCHH$), 2.63-2.47 (m, 2H, CH_2), 1.17 (t, 3J = 7.32 Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.76 (C_q), 163.56 (C_q), 135.27 ($C_{q,arom}$), 134.91 ($C_{q,arom}$), 130.80 (CH_{arom}), 129.88 (CH_{arom}), 128.27 (CH_{arom}), 127.51 (CH_{arom}), 127.34 ($C_{q,arom}$), 126.78 (CH_{arom}), 126.57 (CH_{arom}), 105.95 ($C=CO$), 66.66 (C^*H), 59.89 (OCH_2), 51.01 (NCH_2), 23.45 (CH_2), 13.97 (OCH_2CH_3); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1706 (s, C=O), 1686 and 1636 (m, C=C); **HR-MS**: [C₁₅H₁₇O₃N], ber.: 259.1208, gefunden: 259.1211. **Elementaranalyse**: ber.: C: 74.75, H: 5.96, N: 4.36, gefunden: C: 74.39, H: 5.94, N: 3.93.

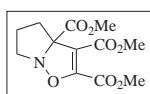
6,6-Dimethyl-2-phenyl-3a,4,5,6-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3-carbonsäureethylester (30)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.41 g (3.62 mmol) Nitron **11** in 2 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur und 2.52 g (14.5 mmol, 4 Äquiv.) Phenylpropionsäureethylester **A3** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isioxazolin in sehr hoher Reinheit (1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 3:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.94 g (3.29 mmol, 91%); **Rf** = 0.58 (Pentan/EE 3:1); 1H -NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.79-7.30 (m, 5H, H_{arom}), 4.98 (dd, 1H, C^*H), 4.13 (q, 3J = 7.32 Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.25-2.20 (m, 1H, $NCHH$), 2.00-1.97 (m, 1H, $NCHH$), 1.77-1.67 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.38-1.14 (t + s, 3J = 7.32 Hz, 6H, OCH_2CH_3 + CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.87 (C_q), 161.88 (C_q), 130.54 (CH_{arom}), 129.33 (CH_{arom}), 127.66 (CH_{arom}), 127.53 ($C_{q,arom}$), 104.65 ($C=CO$), 70.60 (C^*H), 69.98 (C_q), 59.70 (OCH_2), 34.61 (CH_2CH_2), 33.38 (CH_2CH_2), 26.15 (CH_3), 23.37 (CH_3), 14.15 (OCH_2CH_3); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1705 (s, C=O), 1688 (m, C=C); **HR-MS**: [C₁₇H₂₁O₃N], ber.: 287.1521, gefunden: 287.1522.

6,6-Dimethyl-4-oxo-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-3aH-isoxazol[2,3-a]pyridin-3-carbonsäureethylester (31)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.5 g (3.54 mmol) Nitron **12** und 1.23 g (7.08 mmol, 2 Äquiv.) Phenylpropionsäureethylester **A3** in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 1.21 g (3.22 mmol, 91%); **Rf** = 0.27 (Pentan/EE 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.81-7.39 (m, 5H, H_{arom}) 5.01 (s, 1H, C^*H), 4.20-4.07 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.32-3.15 (2 d, 2J = 11.22 Hz, 2H, CH_2N), 2.47-2.24 (2 d, 2J = 13.66 Hz, 2H, CH_2CO), 1.16 (t, 3J = 7.32 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 204.00 (CO), 164.21 (C_q), 163.09 (C_q), 131.36 (CH_{arom}), 129.69 (CH_{arom}), 127.83 (CH_{arom}), 126.84 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 100.74 ($\text{C}=\text{CO}$), 73.81 (C^*H), 61.35 (NCH_2), 60.36 (OCH_2), 50.98 (CH_2CO), 33.42, 28.39 (CH_3), 25.54 (CH_3), 13.77 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1729 und 1707 (s, 2 C=O), 1626 (m, C=C); **HR-MS**: [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$], ber.: 315.1470, gefunden: 315.1477. **Elementaranalyse**: ber.: C: 68.55, H: 6.71, N: 4.44, gefunden: C: 66.38, H: 6.62, N: 4.03.

5,6-Dihydro-4H-pyrrol[1,2-b]isoxazol-2,3,3a-tricarbonsäuretrimethylester (32)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.5 g (3.49 mmol) Nitron **7** und 1.98 g (13.96 mmol, 4 Äquiv.) Acetylendicarbonsäuredimethylester **A1** in 5 ml Dichlormethan bei -10°C durchgeführt. Die Produktbildung erfolgte in relativ hoher Reinheit, in Anwesenheit einiger Nebenprodukte, welche $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht identifiziert werden konnten. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt zunächst mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** 745 mg (2.61 mmol, 75%); **Rf** = 0.42 (Pentan/EE 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.70 (s, 3H,

CO_2CH_3), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.39-3.29 (m, 2H, NCH_2), 2.62-2.48 (m, 1H, CHH), 2.24-2.11 (m, 1H, CHH), 1.93-1.81 (m, 2H, CH_2); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.85 (CO_2Me), 162.15 (C_q), 158.77 (C_q), 152.90 (C_q), 108.25 ($\text{OC}=\text{C}$), 82.46 (C_q), 60.54 (NCH_3), 53.54 (OCH_3), 53.20 (OCH_3), 51.94 (OCH_3), 34.39 (CH_2), 23.56 (CH_2)

3.0.14 Lewissäurekatalysierte Cycloaddition; racemische und asymmetrische (1.3-1.5)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Lewissäurekatalyse

Zu einer Lösung des entsprechenden Nitrons **7**, **8** und **10** (0.14 mmol) in wasserfreiem Lösungsmittel und 20 mol% der entsprechenden Lewisäure (Tabellen 1.5, 1.10 und 1.11) werden unter Schutzgasatmosphäre 4 Äquiv. Alkin (Tabellen 1.5, 1.10 und 1.11) gegeben. Anschließend wird bei der aufgezeigten Temperatur die angegebene Zeit gerührt (Tabellen 1.5, 1.10 und 1.11). Die Reaktionslösung wird mit 2 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Die Ermittlung der Umsätze und Regioisomerenverhältnisse (Tabelle 1.5, 1.10 und 1.11) erfolgte ^1H -NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen mit Propiolsäureethylester

Zu einer Lösung des entsprechenden Nitrons **7** oder **8** (0.14 mmol) in 2 ml wasserfreiem Dichlormethan und 20 mol% der entsprechenden Lewisäure und 20 mol% des entsprechenden enantiomerenreinen Liganden (Tabelle 1.8) werden unter Schutzgasatmosphäre 4 Äquiv. Propiolsäureethylester gegeben und bei der aufgezeigten Temperatur die angegebene Zeit gerührt (Tabelle 1.8). Die Reaktionslösung wird mit 2 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Die verschiedenen Ansätze werden mittels chiraler HPLC untersucht. Umsätze und Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 1.8 zusammengestellt.

3.0.15 Bifunktionelle Bausteine; Synthese und Katalyse (1.6)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Sulfonyl- und Sulfinyl-but-3-in-2-olen mittels *n*-Butylli

Zu einer Lösung der entsprechenden Schwefelverbindung in wasserfreiem THF werden unter Stickstoffatmosphäre bei -78°C , a) 1.1 Äquiv. oder b) 2.2 Äquiv. *n*-Butylli langsam zugetropft und bei gleicher Temperatur 1h gerührt. Anschließend wird das Phenylpropinal (1 Äquiv.) hinzugegeben, langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Schon bei der Zugabe des *n*-Butylli beobachtet man eine sofortige Hellgelbfärbung der Reaktionslösung, welche sich tiefblau verfärbt bei Zugabe des Aldehyds. Anschließend wird die Reaktionsmischung vorsichtig in ges. NH_4Cl gegeben, das THF wird unter vermindertem Druck entfernt, die wäss. Phase dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die kombinierten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Sulfonyl- und Sulfinyl-but-3-in-2-olen mittels *t*-Butylli

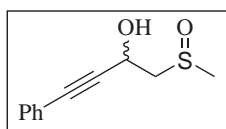
Zu einer Lösung der entsprechenden Schwefelverbindung in wasserfreiem THF wird unter Stickstoffatmosphäre bei -78°C , 2.2 Äquiv. *t*-Butylli langsam zugetropft und bei gleicher Temperatur 1h gerührt. Anschließend wird das Phenylpropinal (1 Äquiv.) hinzugegeben, langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Schon bei der Zugabe des *t*-Butylli beobachtet man eine sofortige Hellgelbfärbung der Reaktionslösung, welche sich tiefblau verfärbt bei Zugabe des Aldehyds. Anschließend wird die Reaktionsmischung vorsichtig in ges. NH_4Cl gegeben, das THF wird unter vermindertem Druck entfernt, die wäss. Phase dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die kombinierten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Sulfonyl- und Sulfinyl-but-3-in-2-olen mittels LDA

Zu einer Lösung der entsprechenden Schwefelverbindung in wasserfreiem THF wird unter Stickstoffatmosphäre bei -78°C , 2.2 Äquiv. LDA-Lösung, dargestellt aus *n*-Butylli und *iso*-Propylamin in THF langsam zugetropft und bei gleicher Temperatur 1h gerührt. Anschließend wird das Phenylpropinal (1

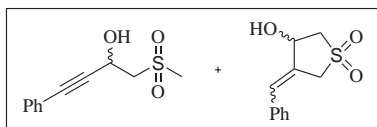
Äquiv., 1.2 Äquiv. oder 1.5 Äquiv.) hinzugegeben, langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Schon bei der Zugabe der LDA-Lösung beobachtet man eine sofortige Hellgelbfärbung der Reaktionslösung, welche sich tiefblau verfärbt bei Zugabe des Aldehyds. Anschließend wird die Reaktionsmischung vorsichtig in ges. NH_4Cl gegeben, das THF wird unter vermindertem Druck entfernt, die wäss. Phase dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die kombinierten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

1-Methanesulfinyl-4-phenyl-but-3-yn-2-ol (35)



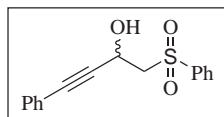
Darstellung mittels 1.1 Äquiv. *n*-Butylli: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.8 ml (11.0 mmol) Dimetylsulfoxyd in 44 ml wasserfreien THF, 7 ml (12 mmol, 1.1 Äquiv.) *n*-Butylli und 1.5 g (11 mmol, 1 Äquiv.) Phenylpropinal durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in relativ hoher Reinheit in Anwesenheit von nicht umgesetzten DMSO (^1H -NMR-spektroskopisch detektiert). Überschüssiges Phenylpropinal konnte nicht nachgewiesen werden. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH_2Cl_2 :MeOH 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 1.16 g (5.94 mmol, 54%); **Rf** = 0.30 (CH_2Cl_2 :MeOH 5:1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46-7.21 (m, 5H, H_{arom}), 5.38-5.33 (br t, 1H, OH), 5.15-5.06 (m, 1H, CH), 3.20-3.03 (m, 2H, CH_2), 2.60 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 131.56 (CH_{arom}), 128.51 (CH_{arom}), 128.16 (CH_{arom}), 121.93 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 87.82 (C_{q}), 85.44 (C_{q}), 61.11 (CH), 56.66 (CH_2), 38.58 (CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3466 (br, OH), 2233 (w, CC_{Alkin}); **HR-MS**: [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{S}$], ber.: 193.0323; gefunden: 193.0321.

Darstellung mittels 2.2 Äquiv. LDA: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.5 ml (7.3 mmol) Dimetylsulfoxyd in 44 ml wasserfreien THF, (16.0 mmol, 2.2 Äquiv.) LDA und 1.0 g (7.3 mmol, 1 Äquiv.) Phenylpropinal durchgeführt. Die entsprechende LDA-Lösung wurde aus Diisopropylamin und (1. Äquiv.) *n*-Butylli in THF bei -78°C dargestellt und mittels Kanüle in die Reaktionslösung überführt. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mittels CH_2Cl_2 :MeOH 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.28 g (1.4 mmol, 20%).

1-Methanesulfonyl-4-phenyl-but-3-yn-2-ol (36)

Darstellung mittels 1.1 Äquiv. *n*-Butylli: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.66 g (7.03 mmol) Dimetylsulfon in 22 ml wasserfreien THF, 5 ml *n*-Butylli (7.6 mmol, 1.1 Äquiv.) und 1g (7.6 mmol, 1.1. Äquiv.) Phenylpropinal durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in reaktiv hoher Reinheit in Anwesenheit von nicht umgesetzten Dimethylsulfon ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch detektiert). Überschüssiges Phenylpropinal konnte nicht nachgewiesen werden. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH_2Cl_2 :MeCN 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.85 g (3.79 mmol, 62%); **Rf** = 0.32 (CH_2Cl_2 /MeCN 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.47-7.24 (m, 5H, H_{arom}), 5.22-5.13 (m, 1H, CH), 4.02 (br, OH) 3.64-3.52 (dd, 2J = 14.64 Hz, 3J = 9.28 Hz, 1H, CHH), 3.38-3.29 (dd, 2J = 14.64 Hz, 3J = 2.94 Hz, 1H, CHH), 3.06 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 131.51 (CH_{arom}), 128.84 (CH_{arom}), 128.24 (CH_{arom}), 121.26 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 86.32 (C_q), 86.24 (C_q), 60.30 (CH_2), 57.79 (CH), 42.97 (CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3500-3200 (s, OH), 3100-2900 (w, CH), 2232 (w, CC), 1296 (s, S=O), 1126 (s, S=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$], ber.: 224.0507; gefunden: 224.0510. **Elementaranalyse**: C: 58.91, H: 5.39, gefunden: C: 60.17, H: 5.27. Bei der sauren Aufarbeitung konnte als Nebenprodukt das entsprechende Cyclisierungsprodukt **36b** in einem Diastereomergemisch (de = 0%) und Ausbeute von 50% isoliert werden. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_6 -DMSO): δ [ppm] = 7.38-7.30 (m, 5H, H_{arom}), 6.88 (br m, 1H, C=CH), 6.07 (d, 1H, 3J = 4.88 Hz, OH, tauscht mit D_2O aus), 5.01-4.91 [m, 1H, CHOH), 4.21 (dd, 2J = 15.63 Hz, 4J = 2.44 Hz, 1H, C=CCHHSO₂R), 4.07 (dd, 2J = 15.63 Hz, 4J = 1.96 Hz, 1H, C=CCHHSO₂R), 3.40 (dd, 2J = 13.67 Hz, 3J = 5.86 Hz, 1H, COHCHHSO₂R), 3.32 (dd, 2J = 13.67 Hz, 3J = 2.93 Hz, 1H, COHCHHSO₂R).

Darstellung mittels 2.2 Äquiv. LDA: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.66 g (7.03 mmol) Dimetylsulfon in 22 ml wasserfreien THF, LDA (2.2 Äquiv.) und 1g (7.6 mmol, 1.1. Äquiv.) Phenylpropinal durchgeführt. Die entsprechende LDA-Lösung wurde aus Diisopropylamin und (1. Äquiv.) *n*-Butylli in THF bei -78°C dargestellt und mittels Kanüle in die Reaktionslösung überführt. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mittels CH_2Cl_2 :MeOH 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.13 g (0.70 mmol, 20%).

1-Phenylsulfonyl-4-phenyl-but-3-yn-2-ol (37)

Darstellung mittels 1.1 Äquiv. *n*-Butylli: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.10 g (7 mmol) Methylphenylsulfon in 22 ml wasserfreien THF, 5 ml (7.7 mmol, 1.1 Äquiv.) *n*-Butylli und 1 g (7.7 mmol) Phenylpropinal durchgeführt. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.9 g (3.15 mmol, 45%).

Darstellung mittels 2.2 Äquiv. *n*-Butylli: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.10 g (7 mmol) Methylphenylsulfon, in 2 ml wasserfreien THF, 10 ml (16 mmol, 2.2 Äquiv.) *n*-Butylli und 1 g (7 mmol, 1 Äquiv.) Phenylpropionaldehyd durchgeführt. Man erhielt jedoch nur das Produkt aus der Reaktion von *n*-BuLi und Aldehyd. **Ausbeute** = (4.34 mol, 62%); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.15-7.00 (m, 5H, *H_{arom}*), 4.32 (t, ³J = 6.82 Hz, 1H, CHOH), 2.41 (br, OH), 1.59-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.29-1.00 (m, 4H, 2 CH₂), 0.65 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 131.44 (CH_{arom}), 128.00 (CH_{arom}), 122.61 (C_{q,arom}), 90.34 (C_q), 84.38 (C_q), 62.53 (CH), 37.35 (CH₂), 27.22 (CH₂), 22.17 (CH₂), 13.79 (CH₃).

Darstellung mittels 2.2 Äquiv. *t*-Butylli: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.10 g (7 mmol) Methylphenylsulfon, in 20 ml wasserfreien THF, 10 ml (16 mmol, 2.2 Äquiv.) *t*-Butylli und 1 g (7 mmol, 1 Äquiv.) Phenylpropionaldehyd durchgeführt. Man erhielt jedoch nur das Produkt aus der Reaktion von *t*-Butylli und Aldehyd.

Darstellung mittels 2.2 Äquiv. LDA: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.10 g (7 mmol) Methylphenylsulfon, in 20 ml wasserfreien THF, 10 ml (16 mmol, 2.2 Äquiv.) LDA und 1.5 g (10.5 mmol, 1.5 Äquiv.) Phenylpropinal durchgeführt. Die entsprechende LDA-Lösung wurde aus Diisopropylamin und (1. Äquiv., bezogen auf das Amin) *n*-Butylli in THF bei -78°C dargestellt und mittels Kanüle in die Reaktionslösung überführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 1.74 g (6.09 mmol, 87 %); **Rf** = 0.6 (Dichlormethan/MeCN 3:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.95-7.24 (m, 10H, *H_{arom}*), 5.13 (dd, ³J = 3.9 Hz, ³J = 8.3 Hz, 1H, CH), 3.71-3.49 (m, 2H, CH₂), 3.29 (br, 1H, OH); **¹³C-NMR** (50.3 MHz,

CDCl_3): δ [ppm] = 139.12 ($C_{q,arom}$), 134.06 (CH_{arom}), 131.65 (CH_{arom}), 129.33 (CH_{arom}), 128.84 (CH_{arom}), 128.21 (CH_{arom}), 128.09 (CH_{arom}), 121.51 (C_q), 86.44 (C_q), 85.92 (C_q), 61.91 (CH_2), 57.91 (CH); **IR** [cm^{-1}] = 3500-3200 (s, OH), 3100-2900 (w, CH), 2233 (w, CC), 1305 (s, S=O), 1139 (s, S=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$], ber.: 286.0663; gefunden: 286.0665. **Elementaranalyse**: C: 67.11, H: 4.93, gefunden: C: 65.73, H: 4.94.

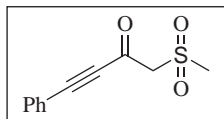
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Jones-Oxidation

Zu einer Lösung des entsprechenden Sulfonyl bzw. Sulfinyl-but-3-in-2-ols in 20 ml Aceton wird bei -10°C bis 0°C H_2SO_4 zugetropft (Mengen siehe Einzelschriften). Dann werden 1.3 Äquiv. CrO_3 in 15 ml Aceton gelöst und langsam über 30 min zugetropft und die Reaktionsmischung noch 2h bei RT weitergerührt. Anschließend werden 2ml Isopropylalkohol zugegeben und der dabei dunkelgrüne flockige Niederschlag über Celithe abfiltriert. Das Filtrat wird dreimal mit 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, die org. Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelschriften).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur MnO_2 -Oxidation

Eine Lösung des entsprechenden Sulfonyl bzw. Sulfinyl-but-3-in-2-ols in 10 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur wird mit einem Überschuß an MnO_2 versetzt und die Reaktionslösung über Nacht bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Anschließend wird das überschüssige MnO_2 abfiltriert und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelschriften).

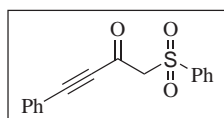
1-Methylsulfonyl-4-phenyl-but-3-yn-2-on (39)



Darstellung über MnO_2 -Oxidation: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.6 g (2.67 mmol) 3-Phenylprop-2-in-1-ol-dimethylsulfon (**36**) in 10 ml Dichlormethan mit einem Überschuß an MnO_2 durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt nach dieser Reaktionszeit in sehr hoher Reinheit, da ^1H -NMR-spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten,

jedoch nur mit einem Umsatz von 25% ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt), da 75% Edukt nach säulenchromatographischer Aufreinigung reisoliert werden konnten. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 148 mg (0.66 mol, 25%); **Rf** = 0.17 (Pentan/EE 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.62-7.34 (m, 5H, H_{arom}), 4.31 (s, 2H, CH_2), 3.10 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.57 (CO), 133.54 (CH_{arom}), 131.83 (CH_{arom}), 128.77 (CH_{arom}), 118.63 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 96.34 (C_q), 88.00 (C_q), 66.67 (CH_2), 41.93 (CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 2204 (s, CC), 1665 (s, C=O), 1314 (m, S=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$], ber.: 222.0350; gefunden: 222.0353.

1-Benzylsulfonyl-4-phenyl-but-3-yn-2-on (40)



Darstellung über Jones-Oxidation: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.2 g (5.8 mmol) 3-Phenylprop2-in-1-ol-phenylsulfon (**37**) in 20 ml Aceton und 1.3 ml konz. H_2SO_4 und 0.76 g (7.6 mmol, 1.3 Äquiv.) CrO_3 in 15 ml Aceton durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Pentan:EE = 6:1 **Rf** = 0.18, (Kieselgel) gesäult. Das gewünschte Produkt **40** wurde in einer Ausbeute von 18% erhalten.

Darstellung über MnO_2 -Oxidation: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 1.2 g (4.19 mmol) 3-Phenylprop-2-in-1-olmethylphenylsulfon (**37**) in 20 ml Dichlormethan mit einem Überschuß an MnO_2 durchgeführt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei gleichbleibender Temperatur gerührt, das überschüssige Oxidationsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter verminderetem Druck abdestilliert. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 6:1 an Kieselgel; Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. **Ausbeute** = 905 mg (3.18 mol, 76%); **Rf** = 0.18 (Pentan:Essigester 6:1); **Rf** = 0.5 (Pentan/EE 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.95-7.30 (m, 10H, H_{arom}), 4.40 (s, 2H, CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.40 (CO), 138.55 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 134.32 (CH_{arom}), 133.41 (CH_{arom}), 131.57 (CH_{arom}), 129.25 (CH_{arom}), 128.62 (CH_{arom}), 128.47 (CH_{arom}), 128.28 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 118.75 ($\text{C}_{\text{q,arom}}$), 95.61 (C_q), 87.88 (C_q), 68.85 (CH_2); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 2204 (s, CC), 1664 (s, C=O), 1325 (m, S=O), 1154 (S=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$], ber.: 284.0507;

gefunden: 284.0503. **Elementaranalyse:** C: 67.59, H: 4.25, gefunden: C: 67.28, H: 4.16.

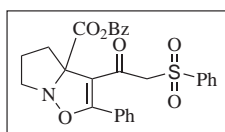
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur thermischen Darstellung von sulfonsubstituierten Isoxazolininen via 1,3-dipolarer Cycloaddition (1.6.3)

Zu einer Lösung des entsprechenden Nitrons **8** bzw. **11** in wasserfreiem Dichlormethan werden unter Schutzgasatmosphäre und Rühren 2 Äquiv. Alkin **40** gegeben (Mengen siehe Einzelvorschriften). Anschließend wird bei der 40°C die angegebene Zeit gerührt (Tabelle 1.14). Nach vollständigem Umsatz, bestimmt mittels Dünnschichtchromatographie, wird das Solvens unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen mit dem Baustein **40** (1.6.4)

Zu einer Lösung des entsprechenden Nitrons **8** bzw. **11** ((0.07 mmol) in 2 ml wasserfreiem Dichlormethan und 20 mol% der entsprechenden Lewisäure und 20 mol% des entsprechenden enantiomerenreinen Liganden (Tabelle 1.20) werden unter Schutzgasatmosphäre 2 Äquiv. Alkin **40** gegeben und bei der aufgezeigten Temperatur die angegebene Zeit gerührt (Tabelle 1.15). Die verschiedenen Ansätze werden chromatographisch aufgereinigt und mittels chiraler HPLC untersucht. Umsätze und Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 1.15 aufgelistet.

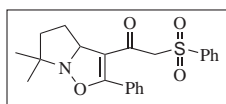
3-(2-Benzenesulfonyl-acetyl)-2-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrol[1,2-*b*]isoxazol-3*a*-carbonsäurebenzylester (**41**)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen thermischen Arbeitsvorschrift mit 0.1 g (0.45 mmol) Nitron **8** und 259 mg (0.90 mmol, 2 Äquiv.) Phenylsulfonalkin **40** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 3:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 154 mg (0,013 mol, 68%). **Rf** = 0.20 (Pentan/EE 3:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.74-7.27 (m, 15H, *H_{arom}*), 5.18 (d, ²J = 12.68 Hz, 1H, *CHHPh*), 5.11 (d, ²J = 12.68 Hz, 1H, *CHHPh*),

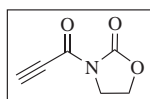
4.05 (d, $^2J = 13.66$ Hz, 1H, $CHHSO_2$), 3.74 (d, $^2J = 13.66$ Hz, 1H, $CHHSO_2$), 3.46-3.39 (m, 2H, NCH_2), 2.83-2.68 (m, 1H, CHH), 2.26-2.13 (m, 1H, CHH), 1.97-1.94 (m, 2H, CH_2); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 181.98 (CO), 170.37 (C_q), 166.93 (C_q), 139.50 ($C_{q,arom}$), 135.55 ($C_{q,arom}$), 133.83 (CH_{arom}), 131.97 (CH_{arom}), 129.57 (CH_{arom}), 129.13 (CH_{arom}), 128.98 (CH_{arom}), 128.42 (CH_{arom}), 128.33 (CH_{arom}), 128.06 (CH_{arom}), 127.71 (CH_{arom}), 126.43 ($C_{q,arom}$), 117.05 ($C=CO$), 83.70 (C_q), 67.43 (CH_2), 62.68 (CH_2), 60.39 (CH_2), 33.83 (CH_2), 23.84 (CH_2); IR [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1740 (s, C=O), 1624, 1153; HR-MS: $[C_{28}H_{25}O_6NS]$, ber.: 503.1402; gefunden: 503.1410.

2-Benzenesulfonyl-1-(6,6-dimethyl-2-phenyl-3a,4,5,6-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3-yl)-ethanon (42)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen thermischen Arbeitsvorschrift mit 0.1 g (0.88 mmol) Nitron **11** und 0.5 g (1.66 mmol, 2 Äquiv.) Sulfonalkinon **40** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isioxazolin in sehr hoher Reinheit (1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 6:1 dann Pentan/EE 3:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 252 mg (0.63 mmol, 72%); **Rf** = 0.12 (Pentan/EE 3:1); 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.74-7.44 (m, 10H, H_{arom}), 4.96 (dd, $^3J = 3.42$ Hz und 8.3 Hz, 1H, C^*H), 4.04 (d, $^2J = 13.68$ Hz, 1H, $CHHSO_2$), 3.85 (d, $^2J = 13.68$ Hz, 1H, $CHHSO_2$), 2.25-2.15 (m, 1H, CHH), 1.95-1.80 (m, 1H, CHH), 1.74-1.67 (m, 2H, CH_2), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 181.48 (CO), 165.73 ($C=CO$), 139.38, 133.76, 131.66, 129.51, 128.94, 128.89, 128.31, 126.98, 118.82 ($C=CO$), 70.64 (C^*H), 70.34 (CH_2), 62.65 (CH_2), 34.56 (CH_2), 33.03 (CH_2), 25.81 (CH_3), 23.36 (CH_3); IR [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1639 (s, C=O), 1588, 1537; HR-MS: $[C_{22}H_{23}O_4NS]$, ber.: 397.1347; gefunden: 397.1350.

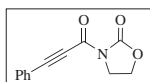
3-Propynoyl-oxazolidin-2-on (43)



Zu einer Suspension von 5 g (71 mmol) Propiolsäure, 12.42 g (145 mmol, 2 Äquiv.) Oxazolidinon und 6.9 g (56 mmol) DMAP werden in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 16 g DCC (80

mmol) versetzt, wobei eine sofortige Braunfärbung der Reaktionslösung eintritt. Die Reaktionslösung wird weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Ohne dünnschichtchromatographische Kontrolle wurde der Niederschlag (Harnstoff) abfiltriert und die organische Phase mit 100 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Neben nicht umgesetzten Oxazolidinon (überschüssige Propiolsäure konnte nicht detektiert werden) konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH_2Cl_2 100% auf Kieselgel) das erwünschte gekuppelte Produkt isoliert werden; **Ausbeute** = 194 mg (0.012 mol, 2%); **Rf** = 0.38 (CH_2Cl_2 = 100%); **$^1\text{H-NMR}$** δ [ppm]: 4.44 (t, 3J = 7.3 Hz, 2H, OCH_2), 4.04 (t, 3J = 8.28 Hz, 2H, NCH_2), 3.43 (s, 1H, CH); **$^{13}\text{C-NMR}$** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 151.75 (CO), 149.81 (CO), 83.41 (C_q), 74.21 (C_q), 62.11 (OCH_2), 42.16 (NCH_2).

3-(3-Phenyl-propynoyl)-oxazolidin-2-on (44)



4 g (27 mmol) Phenylpropiolsäure werden mit 3.3 g (27 mmol) Thionylchlorid und 1 Tropfen DMF bei 0°C versetzt und bei Raumtemperatur 1h gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wird abdestilliert, und das Phenylpropiolsäurechlorid destilliert ($82\text{--}85^\circ\text{C}$ im Hochvakuum, Ausbeute 61%). Anschließend wird das Säurechlorid in 20 ml wasserfreiem THF gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 1 Äquiv. MgBr-Oxazolidinon-amid versetzt. Das entsprechende Amid wird aus 2.43 g (28 mmol) Oxazolidinon und MeMgBr in 150 ml THF bei -78°C dargestellt. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird der Reaktionslösung vorsichtig Wasser hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Solvens im Vacuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (CH_2Cl_2 100% auf Kieselgel) ergab das Acyl-Oxazolidinon in einer Ausbeute von 56%; **Ausbeute** = 194 mg (0.012 mol, 56%); **Rf** = 0.58 (CH_2Cl_2 = 100%); **$^1\text{H-NMR}$** δ [ppm]: 4.44 (t, 3J = 7.3 Hz, 2H, OCH_2), 4.04 (t, 3J = 8.28 Hz, 2H, NCH_2), 3.43 (s, 1H, CH); **$^{13}\text{C-NMR}$** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 151.75 (CO), 149.81 (CO), 83.41 (C_q), 74.21 (C_q), 62.11 (OCH_2), 42.16 (NCH_2); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 2218 (s, CC), 1788 (s, C=O), 1658 (s, C=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$] ber.: 215.0582, gefunden: 215.0581.

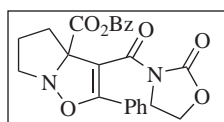
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von oxazolidin-2-onsubstituierten Isoxazolinen via 1,3-dipolarer Cycloaddition (1.6.6)

Zu einer Lösung des entsprechenden Nitrons **7**, **8**, **10** bzw. **11** in wasserfreiem Dichlormethan werden unter Schutzgasatmosphäre und Rühren die entsprechende Menge des jeweiligen Alkins (**43** oder **44**) (2 Äquiv.) und gegebenenfalls die entsprechende Lewissäure (Tabelle 1.19) gegeben (Mengen siehe Einzelvorschriften). Anschließend wird bei der aufgezeigten Temperatur die angegebene Zeit gerührt (Tabelle 1.19). Nach vollständigem Umsatz, bestimmt mittels Dünnschichtchromatographie, wird das Solvens unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen mit Alkinoxyloxazolidinonen 1.6.7)

Zu einer Lösung des entsprechenden Nitrons **8**, **11** (0.07 mmol) in 2 ml wasserfreiem Dichlormethan und 20 mol% der entsprechenden Lewisäure und 20 mol% des entsprechenden enantiomerenreinen Liganden (Tabelle 1.20) werden unter Schutzgasatmosphäre 2 Äquiv. Phenylpropioisäure-*N*-Oxazolidinon (**44**) gegeben und bei der aufgezeigten Temperatur die angegebene Zeit gerührt (Tabelle 1.20). Die verschiedenen Ansätze werden chromatographisch aufgereinigt und mittels chiraler HPLC untersucht. Umsätze und Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 1.20 zusammengestellt.

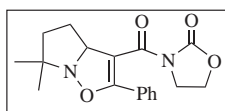
3-(2-Oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-2-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrol[1,2-*b*]isoxazol-3a-carbosäurebenzylester (**45**)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen thermischen Arbeitsvorschrift mit 0.12 g (0.54 mmol) Nitron **8** und 235 mg (1.08 mmol, 2 Äquiv.) Phenylpropioisäureoxazolidinon **44** durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 181 mg (0,35 mmol, 66%). **Rf** = 0.48 (Pentan/EE 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36-7.31 (m, 10H, H_{arom}), 5.23 (d, 2J = 12.68 Hz, 1H, CHHPh), 5.14 (d, 2J = 12.68 Hz, 1H, CHHPh), 3.85-3.75 (m, 3H, CH und CH_2), 3.56-3.43 (m, 3H, CH

und CH_2), 2.69-2.52 (m, 1H, CHH), 2.49-2.35 (m, 1H, CHH), 2.03-1.94 (m, 2H, CH_2); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.31 (CO_2Bz), 164.08 (C_q), 160.86 (C_q), 151.37 (C_q), 135.33 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 131.04 (CH_{arom}), 128.47 (CH_{arom}), 128.33 (CH_{arom}), 128.27 (CH_{arom}), 127.65 (CH_{arom}), 127.57 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 101.87 ($\text{C}=\text{CO}$), 84.64 (C^*), 67.58 (OCH_2Ph), 61.41 (OCH_2), 60.24 (NCH_2), 42.93 (NCH_2), 35.44 (CH_2), 23.57 (CH_2); IR [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1740 (s, $\text{C}=\text{O}$); HR-MS: [$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$], ber.: 434.1477; gefunden: 434.1470.

3-(6,6-Dimethyl-2-phenyl-3a,4,5,6-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3-carbonyl)-oxazolidin-2-on (46)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen thermischen Arbeitsvorschrift mit 100 mg (0.88 mmol) Nitron **11** und 212 mg (1.76 mmol, 2 Äquiv.) Phenylpropionsäureoxazolidinon **44** in 1 ml Dichlormethan bei 40°C durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isioxazolin in Anwesenheit minimaler Nebenprodukte, die ^1H -NMR-spektroskopisch detektiert werden konnten (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 226 mg (0.66 mmol, 75%); **Rf** = 0.38 (Pentan/EE 5:1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.48-7.33 (m, 5H, H_{arom}), 5.16-5.15 (dd, $^3J = 3.42$ Hz und $^3J = 7.82$ Hz, 1H, C^*H), 4.12-3.76 (m, 4H, 2 CH_2), 2.31-1.64 (m, 4H, 2 CH_2), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.07 (C_q), 173.57 (C_q), 136.59 (CH_{arom}), 130.48 (CH_{arom}), 129.50 (CH_{arom}), 128.33 (CH_{arom}), 128.27 (CH_{arom}), 128.16 (CH_{arom}), 127.65 (CH_{arom}), 127.57 (C_q), 101.87 ($\text{C}=\text{CO}$), 84.64 (C^*), 67.58 (OCH_2Ph), 61.41 (OCH_2), 60.24 (NCH_2), 43.07 (C_qCH_2), 17.97 (CH_3), 13.90 (CH_3); IR [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1785, 1727, 1694, 1659; HR-MS: [$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$], ber.: 397.1423; gefunden: 328.1423.

3.0.16 Organokatalyse (1.7)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu organokatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaditionen von Nitron **8** an Phenylpropinal

Protokoll a)

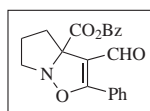
Eine Lösung von 65 mg (0.3 mmol) Prolinbenzylester-*N*-Oxid **8** und (0.06

mmol, 20 mol%) Organokatalysator (**K1-K5**) (Abbildungen 1.59 und 1.66) in 3 ml a) Nitromethan oder b) Acetonitril wird mit 16 μL entionisiertes Wasser (HPLC-Grad) versetzt und auf die entsprechende Temperatur abgekühlt (Tabellen 1.23 und 1.25). Anschließend werden 390 mg (3 mmol, 10 Äquiv.) Phenylpropinal gegeben, und bei der jeweiligen Temperatur die entsprechende Reaktionszeit gerührt (Tabellen 1.23 und 1.25). Anschließend wird das Solvens unter vermindertem Druck entfernt, und das Rohprodukt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Pentan:EE = 6:1 an Kieselgelplatten) aufgereinigt. Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind in Tabellen 1.23 und 1.25 aufgelistet.

Protokoll b)

Zu einer Lösung von 65 mg (0.3 mmol) Prolinbenzylester-*N*-Oxid **8** und (0.06 mmol, 20 mol%) Imidazoliumsalz-Katalysator **K1** in 3 ml Nitromethan werden 16 μL entionisiertes Wasser (HPLC-Grad) gegeben und die Lösung auf die entsprechende Temperatur abgekühlt (Tabelle 1.23). Anschließend werden portionsweise in 24 Stundenschritten (je 2 Äquiv.) 390 mg (3 mmol, insgesamt 10 Äquiv.) Phenylpropinal gegeben, und bei der jeweiligen Temperatur die entsprechende Reaktionszeit gerührt (Tabelle 1.23). Anschließend wird das Solvens unter vermindertem Druck entfernt, und das Rohprodukt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie aufgereinigt. Es konnte jedoch bei dieser Reaktionsführung kein Effekt auf den Umsatz beobachtet werden.

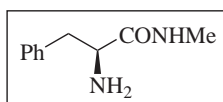
3-Formyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrol[1,2-*b*]isoxazol-3a-carbonsäurebenzylester (**47**)



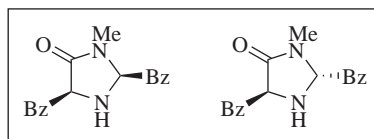
Die Reaktion wird nach der allgemeinen thermischen Arbeitsvorschrift mit 0.1 g (0.46 mmol) Nitron **8** und 237 mg (1.84 mmol, 4 Äquiv.) Phenylpropinal bei RT durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv zum 4-Isoxazolin in sehr hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 6:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 125 mg (0,35 mmol, 78%). **Rf** = 0.16 (Pentan/EE 6 : 1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.66 (s, 1H, CHO), 7.63-7.31 (m, 10H, H_{arom}), 5.27 (d, 1H, 2J = 9.62 Hz, CHHPh), 5.16 (d, 1H, 2J = 9.62 Hz, CHHPh) 3.56-3.33 (m, 2H, NCH_2), 2.83-2.68 (m, 1H, CHH), 2.34-2.22 (m, 1H, CHH), 2.07-1.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 184.97 (CHO), 170.55 (C_q), 169.34 (C_q), 135.56

($C_{q,arom}$), 132.07 (CH_{arom}), 128.97 ($C_{q,arom}$), 128.92 (CH_{arom}), 128.42 (CH_{arom}), 128.03 (CH_{arom}), 127.69 (CH_{arom}), 125.69 ($C_{q,arom}$), 115.73 ($C=CO$), 83.36 (C^*), 67.50 (OCH_2Ph), 60.38 (NCH_2), 33.85 ($CH_2CH_2CH_2$), 24.10 ($CH_2CH_2CH_2$); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1742 (s, C=O), 1710 (s, C=O), 1689, 1639 (m, C=C); **HR-MS**: [$C_{21}H_{19}O_4N$] cal.: 349.1314, gefunden: 349.1318.

(S)-2-Amino-N-methyl-3-phenyl-propionamid



Den freien Aminosäureester erhält man aus dem Hydrochlorid indem man das Salz (0.015 mol) in wenig Wasser löst und mit $NaHCO_{3, fest}$ auf pH 8-9 einstellt. Anschließend werden 300 ml Dichlormethan hinzugegeben, mit $MgSO_4$ das Wasser gebunden, filtriert und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Das entsprechende freie Amin wird in quantitativer Ausbeute erhalten. Im Anschluß hierzu wird eine Lösung von 3.21 g (0.015 mol) Phenylalaninmethylester in 40 ml Methylamin/ H_2O 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter verminderetem Druck eingeeengt und das Produkt mit Benzol extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit (1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt), so daß auf eine säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet wurde; **Ausbeute** = 2.40 g (0,013 mol, 75%). **Rf** = 0.58 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10: 1); 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.30 (br, 1H, NH), 7.23-7.10 (m, 5H, H_{arom}), 3.50-3.46 (br m, 1H, C^*H), 3.16 (dd, 1H, $^2J = 13.66$ Hz $^3J = 3.9$ Hz, 1H, $CHHPh$), 2.70 (d, 3H, $^3J = 3.9$ Hz, NCH_3), 2.60 (dd, 1H, $^2J = 13.66$ Hz, $^3J = 9.62$ Hz, 1H, $CHHPh$), 1.30 (br, 2H, NH_2); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 174.54 ($CONHMe$), 137.61 ($C_{q,arom}$), 128.80 (CH_{arom}), 128.16 (CH_{arom}), 127.86 (CH_{arom}), 126.27 (CH_{arom}), 56.04 (C^*H), 40.65 (CH_2Ph), 25.34 (NCH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3600-3100 (s, NH), 3100-2850 (w, CH), 1654 (s, C=O), 1533; **HR-MS**: [$C_{10}H_{15}ON_2$] ber.: 179.1184, gefunden: 179.1188 (MH^+).

2(S),5(S)-Dibenzyl-3-methyl-imidazolidin-4-on und 2(S),5(R)-Dibenzyl-3-methyl-imidazolidin-4-on (K5) und (cis-K5)

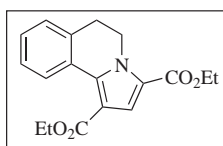
Zu einer Lösung von 0.2 g (1.2 mmol) Phenylalanin-*N*-methyl-amid in 5 ml Methanol werden 0.17 g (1.2 mmol, 1 Äquiv.) frisch destillierter Benzaldehyd, dargestellt aus Benzaldehyddimethylacetal und HCl (2N), 3A Molsieb gegeben und die Lösung über Nacht unter Refluxieren erhitzt. Anschließend werden alle flüchtigen Bestandteile unter verminderetem Druck abdestilliert und das Diastereomeregemisch säulenchromatographisch aufgetrennt (Pentan/EE 3:1 über Kieselgel) (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 90% im Rohprodukt). Das Diastereomeregemisch erhält man in einer Ausbeute von 50%. Das Diastereomeregemisch wurde säulenchromatographisch aufgetrennt (Pentan/EE 5:1 über Kieselgel): **Ausbeute** *trans*-Verbindung = 50.4 mg (0.18 mmol, 15%). **Rf** = *cis* = 0.08 (Pentan/EE 5:1), *trans* = 0.13 (Pentan/EE 2:1); ; ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = ***trans*-Produkt**: 7.29-7.09 (m, 10H, H_{arom}), 4.29-4.24 (m, 1H, NCHN), 3.55-3.49 (m, 1H, COCH), 3.07 (dd, $^2J = 13.99$, Hz $^3J = 4.04$ Hz, 1H, CHHPh), 3.00 (dd, $^2J = 13.99$, Hz $^3J = 3.6$ Hz, 1H, CHH), 2.85 (s, 3H, NCH₃), 2.65 (dd, $^2J = 13.98$, Hz $^3J = 7.54$ Hz, 1H, CHHPh), 2.44 (dd, $^2J = 13.98$, Hz $^3J = 3.6$ Hz, 1H, CHH), 2.08 (br, 1H, NH); ***cis*-Produkt**: 7.31-7.04 (m, 10H, H_{arom}), 4.54-4.50 (m, 1H, NCHN), 3.71-3.65 (m, 1H, COCH), 3.01-2.81 (m, 4H, 2 * CH₂Ph), 2.08 (s, 3H, NCH₃), 1.98 (br, 1H, NH); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = ***trans*-Produkt**: 174.21 (CO), 137.26 ($C_{q,\text{arom}}$), 135.11 ($C_{q,\text{arom}}$), 129.50 (CH_{arom}), 129.38 (CH_{arom}), 128.53 (CH_{arom}), 128.28 (CH_{arom}), 126.92 (CH_{arom}), 126.53 (CH_{arom}), 74.99 (NCHN), 59.12 (NCHCO), 39.65 (CH₂Ph), 37.77 (CH₂Ph), 27.39 (NCH₂); ***cis*-Produkt**: 174.19 (CO), 137.17 ($C_{q,\text{arom}}$), 134.70 ($C_{q,\text{arom}}$), 129.44 (CH_{arom}), 129.28 (CH_{arom}), 128.51 (CH_{arom}), 128.37 (CH_{arom}), 126.96 (CH_{arom}), 126.59 (CH_{arom}), 74.52 (NCHN), 59.95 (NCHCO), 40.14 (CH₂Ph), 37.68 (CH₂Ph), 27.37 (NCH₃); $[\alpha]_D^{20}$ (1mg/ml in CH_2Cl_2) = -62.9°; **IR** [cm^{-1}] = 3600-3100 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1692 (s, C=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_2$] cal.: 189.1027, gefunden: 189.1030 (M^+ -Bzyl); Die Überführung in das entsprechende HCl-Salz erfolgt über Lösen des freien Amins in $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und 0.5 stündigem Rühren. Anschließend werden alle flüchtigen Bestandteile im Vacuum abdestilliert. Man erhält quantitativ das Produkt.

Lewissäurekatalysierte Kondensation zu **K5**:

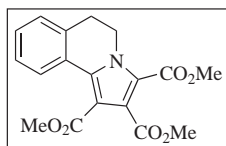
Eine Lösung von 0.5 g (0.3 mmol) Phenylalanin-*N*-methyl-amid in a) 2 ml Dichlormethan, b) 2 ml Methanol oder c) 2 ml Acetonitril wird mit 0.04 g (0.3 mmol, 1 Äquiv.) frisch destilliertem Benzaldehyd, 3A Molsieb und 20 mol% der entsprechenden Lewissäure (Tabelle 1.24) versetzt und die Reaktionslösung über Nacht unter Reflux erhitzt. Anschließend werden 2 ml Wasser hinzugegeben, die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile unter verminderetem Druck abdestilliert. Umsätze und Diastereomernüberschüsse sind in Tabelle 1.24 zusammengestellt.

3.0.17 Lamellarin (2.1)

5,6-Dihydro-pyrrol[2,1-a]isochinolin-1,3-dicarbonsäurediethylester (49)



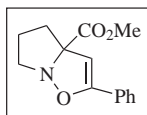
100 mg (0,68 mmol) Nitron **10** und 266 mg (2,72 mmol, 4 Äquiv.) Propiolsäureethylester in 5 ml Dichlormethan werden bei -10°C zur Reaktion gebracht und weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens unter verminderten Druck entfernt und das Pyrrolderivat säulenchromatographisch aufgereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$ an Kieselgel). Neben vielen Nebenprodukten, welche ^1H -NMR-spektroskopisch nicht charakterisiert werden konnten, wurde das Pyrrolderivat isoliert; **Ausbeute** = 29 mg (1.27 mmol, 14%); **Rf** = 0.38 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.43-8.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.47 (s, 1H, H_{pyrrol}), 7.36-7.20 (m, 3H, H_{arom}), 4.61-4.54 (t, 2H, CH_2), 4.36-4.25 (2q, $^3J = 7.43$ Hz, 4H, 2 CO_2CH_2), 3.03-3.96 (t, 2H, CH_2), 1.39-1.32 (t, 6H, $^3J = 7.43$ Hz, 2 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.53 (CO_2Et), 160.96 (CO_2Et), 137.73 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 134.04 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 128.84 (CH_{arom}), 128.54 (CH_{arom}), 127.25 (CH_{arom}), 127.15 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 126.89 (CH_{arom}), 121.33, 121.08 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 112.38 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 60.32 (OCH_2), 60.20 (OCH_2), 42.34 (NCH_2), 29.48 (CH_2CH_2), 14.38 (OCH_2CH_3), 14.03 (OCH_2CH_3). **HR-MS**: $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}]$, ber.: 313.1314, gefunden: 313.1314.

5,6-Dihydro-pyrrol[2,1-a]isochinolin-1,2,3-tricarbonsäuretrimethylester (49b)

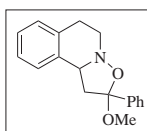
100 mg (0,68 mmol) Nitron **10** und 386 mg (2.72 mmol, 4 Äquiv.) Acetylendi-carbonsäuredimethylester in 5ml Dichlormethan werden bei -10°C zur Reaktion gebracht und weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens unter verminderten Druck entfernt und das Pyrrolderivat säulenchromatographisch aufgereinigt. **Ausbeute** = 147 mg (0.54 mmol, 74%); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.14-8.09 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.32-7.24 (m, 3H, *H_{arom}*), 4.54-4.48 (t, 2H, CH₂), 3.90, 3.82 und 3.81 (3 s, 9H, 3 CO₂CH₃), 2.98 (t, 2H, ³J = 6.84 Hz, CH₂); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.55 (CO₂Me), 163.68 (CO₂Me), 159.94 (CO₂Me), 136.52 (*C_{q,arom}*), 134.01 (*C_{q,arom}*), 129.15 (CH_{arom}), 128.01 (CH_{arom}), 127.18 (CH_{arom}), 126.75 (CH_{arom}), 126.49 (*C_{q,arom}*), 126.01 (*C_{q,arom}*), 118.78 (*C_{q,arom}*), 110.26 (*C_{q,arom}*), 52.48 (OCH₃), 51.90 (OCH₃), 51.68 (OCH₃), 42.43 (NCH₂), 29.00 (CH₂CH₂); **HR-MS** : [C₁₈H₁₇O₆N], ber.: 343.1055, gefunden: 343.1056.

3.0.18 Reduktive N-O-Bindungsspaltung (2.2)**Allgemeine Vorschrift zum Versuch der reduktiven N-O-Bindungsspaltung mittels SmI₂ (2.2.1)**

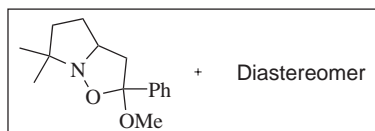
Zu einer Lösung des entsprechenden Isoxazolins in wasserfreiem Methanol werden bei 0°C x equiv. SmI₂ (0.1 mol in THF, kommerziell erhältlich bei Aldrich) (siehe Tabelle 2.3) langsam hinzugegeben und bei gleicher Temperatur gerührt. Nach der entsprechenden Reaktionsdauer (siehe Tabelle 2.3) und dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf einen vollständigen Umsatz, wird anschließend das Solvens unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 5 ml ges. NaHCO₃ aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3a-carbonsäuremethylester (50)


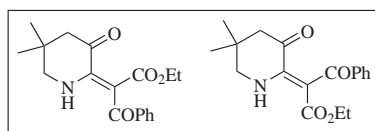
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 147 mg (0.46 mmol) Isoxazolin **13** in 1 ml Methanol, 9.2 ml (0.92 mmol, 2.2 Äquiv.) SmI₂-Lsg. (0.1 mol in THF, Aldrich) durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in relativ hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 80% im Rohprodukt) in Anwesenheit von Benzylalkohol. (¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt); **Ausbeute** = 78 mg (0.32 mmol, 70 %).

2-Methoxy-2-phenyl-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin (51)


Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 115 mg (0.46 mmol) Isoxazolin **15** in 1 ml Methanol, 9.2 ml (0.92 mmol, 2.2 Äquiv.) SmI₂-Lsg. (0.1 mol in THF, Aldrich) durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv in relativ hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 80% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan:EE = 5:1 an Kieselgel. Man erhält das diastereomerenreine Halbacetal (¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt); **Ausbeute** = 78 mg (0.28 mmol, 61%); **R_f** = 0.40 (Pentan:EE = 5:1); ¹**H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49-7.08 (m, 9H, *H_{arom}*), 5.08 (d, 1H, ³J = 6.84 Hz, ³J = 6.35 Hz, C*H), 3.54-3.46 (m, 1H, CHH), 3.39-3.32 (m, 1H, CHH), 3.20 (s, 3H, CH₃), 3.05-2.95 (m, 3H, CH₂, CHH), 2.43-2.31 (dd, 1H, ²J = 12.68 Hz, ³J = 10.25 Hz, CHH); ¹³**C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.39 (*C_{q,arom}*), 135.47 (*C_{q,arom}*), 133.74 (*C_{q,arom}*), 128.36 (*CH_{arom}*), 128.22 (*CH_{arom}*), 128.20 (*CH_{arom}*), 127.38 (*CH_{arom}*), 126.58 (*CH_{arom}*), 126.56 (*CH_{arom}*), 126.47 (*CH_{arom}*), 108.09 (*C_{q,arom}*), 61.92 (C*H), 51.32 (CH₂), 51.20 (CH₂), 51.10 (OCH₃), 27.63 (NCH₂); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1143, 1048 (C-O); **HR-MS**: [C₁₈H₁₉O₂N] ber.: 281.1415, gefunden: 281.1415.

2-Methoxy-6,6-dimethyl-2-phenyl-hexahydro-pyrol[1,2-b]isoxazol (52)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 100 mg (0.46 mmol) Isoxazolin **16** in 1 ml Methanol, 9.2 ml (0.92 mmol, 2.2 Äquiv.) SmI₂-Lsg. (0.1 mol in THF, Aldrich) durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv in relativ hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 80% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH₂Cl₂:MeOH = 40:1 an Kieselgel. Man erhält nach 5 h das Halbacetal in Form zweier Diastereomere im Verhältniss 65:35 (¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt); **Ausbeute** = 71 mg (0.28 mmol, 63%); **Rf** = 0.38 (CH₂Cl₂:MeOH = 40:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = **Diastereomer 1**: 7.52-7.25 (m, 5H, *H_{arom}*), 4.02-3.97 (m, 1H, C**H*), 3.08 (s, 3H, OCH₃), 2.64 (d, 1H, ²J = 12.85 Hz, CHHCOMe), 2.57 (dd, 1H, ²J = 12.85 Hz, ³J = 7.4 Hz CHHCOMe), 2.14-1.99 (m, 3H, CH₂CHH), 1.66-1.62 (CHH), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃); **Diastereomer 2**: 7.48-7.26 (m, 5H, *H_{arom}*), 4.01-3.96 (m, 1H, C**H*), 3.07 (s, 3H, OCH₃), 3.01 (dd, ²J = 13.00 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1H, CHHCOMe), 2.23 (dd, 1H, ²J = 13.00 Hz, ³J = 7.4 Hz CHHCOMe), 2.21-2.06 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.63 (m, 1H, CHH), 1.55-1.50 (m, 1H, CHH), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = **Diastereomer 1**: 134.42 (*C_{q,arom}*), 128.29 (*CH_{arom}*), 127.86 (*CH_{arom}*), 126.53 (*CH_{arom}*), 107.86 (*C_qOCH₃*), 70.04 (*NC_q*), 64.64 (C**H*), 51.21 (CH₂), 50.64 (OCH₃), 36.20 (CH₂CH₂), 31.51 (CH₂CH₂), 26.72 (CH₃), 24.63 (CH₃); **Diastereomer 2**: 140.44 (*C_{q,arom}*), 128.36 (*CH_{arom}*), 127.88 (*CH_{arom}*), 125.94 (*CH_{arom}*), 106.33 (*C_qOCH₃*), 68.58 (*NC_q*), 64.50 (C**H*), 52.58 (CH₂), 49.66 (OCH₃), 36.45 (CH₂CH₂), 32.62 (CH₂CH₂), 26.99 (CH₃), 24.43 (CH₃). **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1124, 1048, 1037; **HR-MS**: [C₁₅H₂₁O₂N], ber.: 247.1572, gefunden: 247.1577.

2-(5,5-Dimethyl-3-oxo-piperidin-2-yliden)-3-oxo-3-phenyl-propionsäureethylester (53)

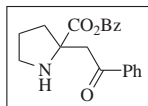
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 108 mg (0.46 mmol) Isoxazolin **31** in 1 ml Methanol, 9.2 ml (0.92 mmol, 2.2 Äquiv.) SmI₂-Lsg.

(0.1 mol in THF, Aldrich) durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in relativ hoher Reinheit (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 80% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 89 mg (0.28 mmol, 62%) (Isomerenverhältnis $E:Z$ = 7: 93); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 5 : 1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **E-Isomer**: 11.79 (br, NH), 7.87-7.34 (m, 5H, H_{arom}), 3.98 (q, 3J = 7.32 Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.34 (d, $^3J_{\text{HCNH}}$ = 1.96 Hz, 2H, NCH_2), 2.55 (s, 2H, CH_2), 1.21 (s, 6H, 2 CH_3), 0.99 (t, 3J = 7.32 Hz, 3H, OCH_2CH_3); **Z-Isomer**: 9.25 (br, NH), 7.87-7.34 (m, 5H, H_{arom}), 4.06 (q, 3J = 7.33 Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.28 (d, $^3J_{\text{HCNH}}$ = 2.44 Hz, 2H, NCH_2), 2.37 (s, 2H, CH_2), 1.07 (s, 6H, 2 CH_3), 1.03 (t, 3J = 7.32 Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **E-Isomer**: 194.57 (COPh), 169.32 (CO_2Et), 153.09 ($\text{NC}=\text{C}$), 141.17 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 130.13 (CH_{arom}), 127.87 (CH_{arom}), 126.56 (CH_{arom}), 102.89 ($\text{NC}=\text{C}$), 61.08 (OCH_2), 52.69 (NCH_2), 51.19 (CH_2), 33.41 (C_q), 26.40 (2 CH_3), 13.47 (OCH_2CH_3); **Z-Isomer**: 193.91 (COPh), 168.61 (CO_2Et), 149.52 ($\text{NC}=\text{C}$), 138.94 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 132.10 (CH_{arom}), 128.74 (CH_{arom}), 128.48 (CH_{arom}), 99.42 ($\text{NC}=\text{C}$), 60.12 (OCH_2), 52.56 (NCH_2), 51.19 (CH_2), 32.54 (C_q), 26.15 (2 CH_3), 14.02 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3500-3200 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1738, 1648, 1628, 1597; **HR-MS**: [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$], ber.: 315.1470, gefunden: 315.1471.

Allgemeine Vorschrift zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung mittels Zink (2.2.2)

Zu einer Lösung des entsprechenden Isoxazolins in Ethanol wird bei Raumtemperatur ein Überschuß festes Zn und 2N HCl hinzugegeben und die Reaktionslösung bei gleicher Temperatur gerührt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Nach vollständigem Umsatz ermittelt per dünnschichtchromatographischer Kontrolle wird die Reaktionslösung mit 5 ml ges. NaHCO_3 versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

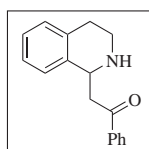
2-(2-Oxo-2-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäurebenzylester (54)



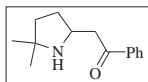
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 128 mg (0.4 mmol) Isoxazolin **13**, 2 ml Ethanol und 10 Tropfen 2N HCl durchgeführt. Neben einiger

Zersetzungsprodukte konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$ an Kieselgel) das erwünschte Produkt isoliert werden. **Ausbeute** = 0.72 mg (0.17 mmol, 43%); **Rf** = 0.38 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$); **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.70-7.24 (m, 9H, H_{arom}), 5.12 (dd, $^2J = 18.06$ Hz, $^3J = 4.88$ Hz, 1H, CO_2CH_2), 3.79 (d, $^2J = 17.56$ Hz, 1H, CHHCOPh), 3.42 (d, $^2J = 17.56$ Hz, 1H, CHHCOPh), 3.28-3.17 (m, 1H, CHH), 3.06-2.96 (m, 1H, CHH), 2.17-1.73 (m, 4H, CH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 198.34 (COPh), 176.22 (CO_2Bz), 136.47 ($C_{q,\text{arom}}$), 135.76 ($C_{q,\text{arom}}$), 133.23 (CH_{arom}), 128.47 (CH_{arom}), 128.44 (CH_{arom}), 128.13 (CH_{arom}), 128.07 (CH_{arom}), 128.03 (CH_{arom}), 67.05 (NC_q), 66.09 (CO_2CH_2), 48.80 (CH_2), 46.63 (COCH_2), 36.55 (CH_2), 29.66 (CH_2), 24.10 (CH_2). **IR** [cm^{-1}] = 3500-3100 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1682 (s, C=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$] MH^+ ber.: 324.1599, gefunden: 324.1602.

1-Phenyl-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-yl)-ethanon (**55**)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 100 mg (0.4 mmol) Isoxazolin **15**, 2 ml Ethanol und 10 Tropfen 2N HCl durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in relativ hoher Reinheit ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 80% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$ an Kieselgel. **Ausbeute** = 54 mg (0.20 mmol, 51%); **Rf** = 0.20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$); **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.93-7.11 (m, 9H, H_{arom}), 7.65 (br, 1H, NH), 4.90 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 3.42$ Hz, 1H, C^*H), 3.87 (dd, $^2J = 18.06$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, CHHCOPh), 3.59 (dd, $^2J = 18.06$ Hz, $^3J = 3.42$ Hz, 1H, CHHCOPh), 3.43-3.33 (m, 1H, NCHH), 3.29-2.83 (m, 3H, $\text{NCHH} + \text{CH}_2$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 198.36 (COPh), 136.47 ($C_{q,\text{arom}}$), 135.32 ($C_{q,\text{arom}}$), 134.04 ($C_{q,\text{arom}}$), 133.51 (CH_{arom}), 129.30 (CH_{arom}), 128.63 (CH_{arom}), 128.13 (CH_{arom}), 126.92 (CH_{arom}), 126.51 (CH_{arom}), 125.68 (CH_{arom}), 51.34 (C^*H), 43.82 (NCH_2), 40.35 (CH_2COPh), 27.92 (CH_2); **IR** [cm^{-1}] = 3600-3200 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1682 (s, C=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ON}$] ber.: 251.1310, gefunden: 251.1315.

2-(5,5-Dimethyl-pyrrolidin-2-yl)-1-phenyl-ethanon (56)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 120 mg (0.55 mmol) Isoxazolin **16**, 2 ml Ethanol und 10 Tropfen 2N HCl durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit, da $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 2:1$ an Kieselgel; **Ausbeute** = 71 mg (0.33 mmol, 60%); **Rf** = 0.6 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 2:1$); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.50-8.00 (br, 1H, NH), 7.87-7.24 (m, 5H, H_{arom}), 4.30-4.16 (m, 1H, C^*H), 3.92 (dd, $^2J = 18.06$ Hz, $^3J = 4.88$ Hz, 1H, COCHH), 3.82 (dd, $^2J = 18.06$ Hz, $^3J = 8.78$ Hz, 1H, COCHH), 2.53-2.36 (m, 1H, CHH), 2.05-1.74 (m, 3H, CH_2CHH), 1.74 (s, 3H, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 196.51 (COPh), 135.86 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 133.48 (CH_{arom}), 128.59 (CH_{arom}), 128.06 (CH_{arom}), 64.23 (NC_q), 54.54 (CH), 41.61 (COCH_2), 37.44 (CH_2), 29.33 (CH_2), 26.12 (CH_3), 25.72 (CH_3). **IR** [cm^{-1}] = 3500-3100 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1682 (s, C=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}$] MH^+ ber.: 218.1544, gefunden: 218.1560.

3.0.19 Palladiumkatalysierte Umlagerungen (2.3)**1) Allgemeine Vorschrift zur palladiumkatalysierten Umlagerung von C3-H-Isoxazolinen mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{HSiEt}_3$**

Zu einer Lösung des entsprechenden Isoxazolins in 2 ml CH_2Cl_2 werden bei Raumtemperatur und unter Schutzgasatmosphäre 20 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 4 Äquiv. HSiEt_3 gegeben (Mengen siehe Einzelvorschriften). Die Reaktionslösung wird bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Die Reaktionszeiten finden sich in Tabelle 2.6 aufgelistet. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

2) Allgemeine Vorschrift zur palladiumkatalysierten Umlagerung von C3-H-Isoxazolinen mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{HSiPh}_3$

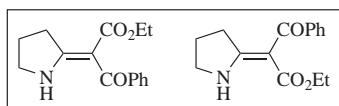
Zu einer Lösung des entsprechenden Isoxazolins in 2 ml CH_2Cl_2 werden bei Raumtemperatur und unter Schutzgasatmosphäre 20 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 10

Äquiv. HSiPh_3 gegeben (Mengen siehe Einzelschriften). Die Lösung wird bei 40°C die entsprechende Zeit gerührt. Die Reaktionszeiten finden sich Tabellen 2.9 und 2.10 aufgelistet. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelschriften).

3) Allgemeine Vorschrift zur palladiumkatalysierten Umlagerung von C3-*H*-Isoxazolinen mittels $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{HSiCl}_3$

Zu einer Lösung des entsprechenden Isoxazolins in 2 ml CH_2Cl_2 werden bei Raumtemperatur und unter Schutzgasatmosphäre 20 mol% $\text{Pd(PPh}_3)_4$ und 10 Äquiv. HSiCl_3 gegeben und die Lösung bei 40°C die entsprechende Zeit gerührt (Mengen siehe Einzelschriften). Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, werden 2 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. dazugegeben, die wässrige Phase dreimal mit 5 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelschriften).

3-Oxo-3-phenyl-2-pyrrolidin-2-ylidene-propionsäureethylester (57)

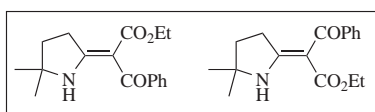


Darstellung mittels $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{HSiEt}_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 130 mg (0.47 mmol) Isoxazolin **28**, 108 mg (20 mol%) $\text{Pd(PPh}_3)_4$ und 218 mg (4 Äquiv.) HSiEt_3 bei RT durchgeführt. Neben dem erwünschten Produkt konnten bei vollständigem Umsatz erhebliche Mengen von 3-Oxo-3-phenyl-propionsäureethylester isoliert werden **Ausbeute** = 13 mg (0.04 mmol, 10%).

Darstellung mittels $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{HSiCl}_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 130 mg (0.4 mmol) Isoxazolin **28**, 108 mg (20 mol%) $\text{Pd(PPh}_3)_4$ und 625 mg (10 Äquiv.) HSiCl_3 bei 40°C durchgeführt. Neben dem erwünschten Produkt konnten bei vollständigem Umsatz eine geringe Mengen von 3-Oxo-3-phenyl-propionsäureethylester isoliert werden und einem weiteren Produkt, welches bislang nicht eindeutig charakterisiert werden konnte. **Ausbeute** = 39 mg (0.12 mmol, 30%).

Darstellung mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{HSiPh}_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 130 mg (0.4 mmol) Isoxazolin **28**, 108 mg (20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 1.2 g (10 Äquiv.) HSiPh_3 bei 40°C durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt bei vollständigem Umsatz in sehr hoher Reinheit (Dünnschichtchromatographische Kontrolle). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 90 mg (0.32 mmol, 70%) (Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 71:29, bestimmt über ^1H -NMR aus dem aufgereinigten Produkt); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 5 : 1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **E-Isomer**: 10.96 (br, NH), 7.54-7.28 (m, 5H, H_{arom}), 3.79 (q, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.20 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, NCH_2), 2.04 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CH_2), 0.70 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); **Z-Isomer**: 9.34 (br, NH), 7.55-7.28 (m, 5H, H_{arom}), 3.81 (q, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.10 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, NCH_2), 2.10 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CH_2), 0.70 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **E-Isomer**: 194.84 (COPh), 174.10 (NC=C), 169.22 (CO_2Et), 143.60 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 129.25 (CH_{arom}), 127.54 (CH_{arom}), 126.51 (CH_{arom}), 97.93 (NC=C), 59.27 (OCH_2), 47.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.91 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20.96 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.29 (OCH_2CH_3); **Z-Isomer**: 195.18 (COPh), 173.36 (NC=C), 170.05 (CO_2Et), 143.00 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 130.30 (CH_{arom}), 127.78 (CH_{arom}), 127.45 (CH_{arom}), 95.46 (NC=C), 58.91 (OCH_2), 47.39 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.27 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 21.66 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.41 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3300-3200 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1688, 1660, 1597, 1578; **HR-MS**: [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$], ber.: 259.1208; gefunden: 259.1210. **Elementaranalyse**: ber.: C: 69.48, H: 6.61, N: 5.40, gefunden: C: 69.20, H: 6.60, N: 5.16.

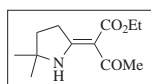
2-(5,5-Dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-3-oxo-3-phenyl-propansäureethylester (**58**)



Darstellung mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{HSiEt}_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 130 mg (0.45 mmol) Isoxazolin **30**, 104 mg (20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 208 mg (4 Äquiv.) HSiEt_3 durchgeführt. Neben dem erwünschten Produkt konnten bei vollständigem Umsatz die Anwesenheit von 3-Oxo-3-phenyl-propionsäureethylester detektiert werden. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 72 mg (0.25 mmol, 56%) (Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 72:28, bestimmt über ^1H -NMR aus dem aufgereinigten Produkt); **Rf** = 0.17 (Pentan/EE 6 : 1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **E-Isomer**: 10.88 (br, NH), 7.55-7.28

(m, 5H, H_{arom}), 3.79 (q, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.24 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, NCH_2), 1.91 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CH_2), 1.36 (s, 6H, 2 CH_3), 0.69 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); **Z-Isomer**: 9.25 (br, NH), 7.55-7.28 (m, 5H, H_{arom}), 3.83 (q, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.18 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, NCH_2), 1.85 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CH_2), 1.35 (s, 6H, 2 CH_3), 0.70 (t, 3H, $^3J = 7.32$ Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = **E-Isomer**: 194.82 (COPh), 171.89 (NC=C), 169.38 (CO_2Et), 143.69 ($C_{q,arom}$), 129.38 (CH_{arom}), 127.53 (CH_{arom}), 126.69 (CH_{arom}), 97.36 (NC=C), 63.41 (C_q), 59.38 (OCH_2), 35.50 (CH_2CH_2), 33.62 (CH_2CH_2), 28.48 (2 CH_3), 13.40 (OCH_2CH_3); **Z-Isomer**: 195.16 (COPh), 171.48 (NC=C), 170.25 (CO_2Et), 143.22 ($C_{q,arom}$), 130.35 (CH_{arom}), 127.90 (CH_{arom}), 127.62 (CH_{arom}), 94.88 (NC=C), 62.59 (C_q), 58.95 (OCH_2), 36.03 (CH_2CH_2), 33.13 (CH_2CH_2), 28.42 (2 CH_3), 13.50 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3300-3200 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1688, 1660, 1597, 1578; **HR-MS**: [$C_{17}H_{21}O_3N$], ber.: 287.1521, gefunden: 287.1522. **Elementaranalyse**: ber.: C: 71.06, H: 7.37, N: 4.87. gefunden: C: 70.20, H: 7.29, N: 4.54,.

2-(5,5-Dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-3-hydroxy-butansäureethylester (59)

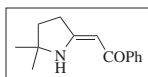


Darstellung mittels $Pd(PPh_3)_4/HSiEt_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 101 mg (0.45 mmol) Isoxazolin **21**, 108 mg (20 mol%) $Pd(PPh_3)_4$ und 208 mg (4 Äquiv.) $HSiEt_3$ durchgeführt. Neben dem erwünschten Produkt konnten bei vollständigem Umsatz die Anwesenheit von 3-Oxo-3-methyl-propionsäureethylester detektiert werden. **Ausbeute** = 35 mg (0.15 mmol, 35%).

Darstellung mittels $Pd(PPh_3)_4/HSiPh_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 136 mg (0.60 mmol) Isoxazolin **21**, 115 mg (20 mol%) $Pd(PPh_3)_4$ und 1.3 g (6 mmol, 10 Äquiv.) $HSiPh_3$ bei 40°C durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt bei vollständigem Umsatz in sehr hoher Reinheit (Dünnschichtchromatographische Kontrolle). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 72 mg (0.25 mmol, 45%) (nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte nur das *E*-Isomer isoliert werden). **Rf** = 0.17 (Pentan/EE 5 : 1); 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 11.56 (br, NH), 4.17 (q, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.17 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 1.81 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.32 (s, 6H, 2 CH_3), 1.26 (t, 3H, $^3J = 7.32$ Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 197.69 (COMe), 172.89 (NC=C), 168.82 (CO_2Et), 97.36 (NC=C), 63.09 (C_q), 59.39 (OCH_2), 35.33 (CH_2CH_2), 34.73 (CH_2CH_2),

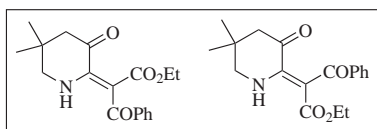
30.83 (CH₃), 28.40 (2 CH₃), 14.41 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3300-3200 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1688, 1658, 1597, 1577; **HR-MS**: [C₁₂H₁₉O₃N], ber.: 225.1364, gefunden: 225.1366; **Elementaranalyse**: ber.: C: 63.98, H: 8.50, N: 6.22. gefunden: C: 61.52, H: 8.23, N: 5.92.

2-(5,5-Dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-1-phenyl-ethanon (60)



Darstellung mittels Pd(PPh₃)₄/HSiEt₃: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 96 mg (0.4 mmol) Isoxazolin **16**, 108 mg (20 mol%) Pd(PPh₃)₄ und 208 mg 4 Äquiv. HSiEt₃ durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt bei vollständigem Umsatz in sehr hoher Reinheit (Dünnschichtchromatographische Kontrolle). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 6:1 an Kieselgel; **R_f** = 0.46 (Pentan:EE 6:1) **Ausbeute** = 67 mg (0.31 mmol, 70%) (Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 0:100). **R_f** = 0.39 (Pentan/EE 5 : 1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.19 (br, NH), 7.87-7.83 (m, 2H, *H_{arom}*), 7.39-7.35 (m, 3H, *H_{arom}*), 5.69 (s, 1H, C=CH), 2.79 (t, ³J = 7.82 Hz, 2H, CH₂), 1.84 (t, ³J = 7.82 Hz, 2H, CH₂), 1.34 (s, 6H, 2 CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 187.82 (COPh), 167.23 (NC=C), 140.22 (*C_{q,arom}*), 130.35 (CH_{arom}), 128.06 (CH_{arom}), 126.89 (CH_{arom}), 85.79 (C=CH) 62.70 (*C_q*), 35.62 (CH₂CH₂), 32.42 (CH₂CH₂), 28.57 (2 CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3260 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1613 (s, C=O), 1580 und 1528 (m, C=C); **HR-MS**: [C₁₄H₁₇ON], ber.: 215.1310, gefunden: 215.1310. **Elementaranalyse**: ber.: C: 78.10, H: 7.96, N: 6.51. gefunden: C: 77.79, H: 7.80, N: 6.31.

2-(5,5-Dimethyl-3-oxo-piperidin-2-yliden)-3-oxo-3-phenyl-propionsäureethylester (61)

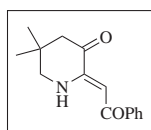


Darstellung mittels Pd(PPh₃)₄/HSiEt₃: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 141 mg (0.45 mmol) Isoxazolin **31**, 108 mg (20 mol%) Pd(PPh₃)₄ und 208 mg (4 Äquiv.) HSiEt₃ durchgeführt. Neben dem erwünschten Produkt konnten bei vollständigem Umsatz die Anwesenheit von 3-Oxo-3-methyl-propionsäureethylester detektiert werden. **Ausbeute** = 42 mg

(0.15 mmol, 35%).

Darstellung mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{HSiPh}_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 141 mg (0.60 mmol) Isoxazolin **31**, 108 mg (20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 1.3 g (6 mmol, 10 Äquiv.) HSiPh_3 bei 40°C durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt bei vollständigem Umsatz in sehr hoher Reinheit (Dünnschichtchromatographische Kontrolle). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 66 mg (0.21 mmol, 47%) (Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 7: 93); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 5 : 1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = ***E*-Isomer**: 11.79 (br, NH), 7.87-7.34 (m, 5H, H_{arom}), 3.98 (q, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.34 (d, $^3J_{\text{HCNH}} = 1.96$ Hz, 2H, NCH_2), 2.55 (s, 2H, CH_2), 1.21 (s, 6H, 2 CH_3), 0.99 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ***Z*-Isomer**: 9.25 (br, NH), 7.87-7.34 (m, 5H, H_{arom}), 4.06 (q, $^3J = 7.33$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.28 (d, $^3J_{\text{HCNH}} = 2.44$ Hz, 2H, NCH_2), 2.37 (s, 2H, CH_2), 1.03 (s, 6H, 2 CH_3), 1.03 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = ***E*-Isomer**: 194.57 (COPh), 169.32 (CO_2Et), 153.09 (NC=C), 141.17 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 130.13 (CH_{arom}), 127.87 (CH_{arom}), 126.56 (CH_{arom}), 102.89 (NC=C), 61.08 (OCH_2), 52.69 (NCH_2), 51.19 (CH_2), 33.41 (C_q), 26.40 (2 CH_3), 13.47 (OCH_2CH_3); ***Z*-Isomer**: 193.91 (COPh), 168.61 (CO_2Et), 149.52 (NC=C), 138.94 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 132.10 (CH_{arom}), 128.74 (CH_{arom}), 128.48 (CH_{arom}), 99.42 (NC=C), 60.12 (OCH_2), 52.56 (NCH_2), 51.19 (CH_2), 32.54 (C_q), 26.15 (2 CH_3), 14.02 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3500-3200 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1738, 1648, 1628, 1597; **HR-MS**: [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$], ber.: 315.1470, gefunden: 315.1471.

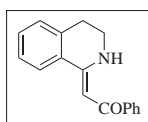
5,5-Dimethyl-2-(2-oxo-2-phenyl-ethyliden)-piperidin-3-on (62)



Darstellung mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{HSiEt}_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 109 mg (0.45 mmol) Isoxazolin **17**, 108 mg (20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 208 mg (4 Äquiv.) HSiEt_3 durchgeführt. Neben dem erwünschten Produkt konnten bei vollständigem Umsatz die Anwesenheit des reduzierten Bausteins detektiert werden. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 43 mg (0.18 mmol, 40%) (Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 0:100); **Rf** = 0.53 (Pentan/EE 5 : 1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.98 (br, NH), 7.94-7.40 (m, 5H, H_{arom}), 6.55 (s, 1H, C=CH), 3.30 (d, $^3J_{\text{HCNH}} = 2.92$ Hz, 2H, CH_2), 2.48 (s, 2H, CH_2), 1.10 (s, 6H,

2 CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 194.51 (CO), 191.22 (CO), 150.36 (NC=C), 143.36 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 131.45 (CH_{arom}), 128.33 (CH_{arom}), 127.22 (CH_{arom}), 88.38 (CH=C), 52.28 (CH_2), 50.87 (CH_2), 32.59 (C_q), 26.15 (2 CH_3), 13.42 (CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3300 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1714 (s, C=O), 1610 (m, C=C); **HR-MS**: [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$], ber.: 243.1259, gefunden: 243.1260. **Elementaranalyse**: ber.: C: 74.05, H: 7.04, N: 5.76. gefunden: C: 72.19, H: 6.93, N: 4.86. Neben dem ungesättigten Produkt konnte massenspektroskopisch auf die reduzierte Verbindung geschlossen werden. **HR-MS**: [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$], ber.: 245.1415, gefunden: 245.1423.

(2-(3,4-Dihydro-2H-isochinolin-1-yliden)-1-phenyl-ethanon) (63)



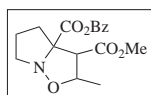
Darstellung mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{HSiEt}_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 112 mg (0.45 mmol) Isoxazolin **15**, 108 mg (20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 208 mg (4 Äquiv.) HSiEt_3 durchgeführt. Neben dem erwünschten Produkt konnten bei vollständigem Umsatz kein Nebenprodukt detektiert werden; **Ausbeute** = 34 mg (0.13 mmol, 30%)

Darstellung mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{HSiPh}_3$: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 112 mg (0.60 mmol) Isoxazolin **15**, 108 mg (20 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 1.3 g (6 mmol, 10 Äquiv.) HSiPh_3 bei 40°C durchgeführt. Neben dem erwünschten Produkt konnten bei vollständigem Umsatz kein Nebenprodukt detektiert werden. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel (Isomerenverhältnis $E:Z$ = 0:100); **Ausbeute** = 44 mg (0.18 mmol, 40%) **Rf** = 0.25 (Pentan:EE 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.79 (br, NH), 7.95-7.21 (m, 9 H, H_{arom}), 6.33 (s, 1H, C=CH), 3.54 (dt, 3J = 5.86 Hz, $^3J_{\text{HCNH}}$ = 3.42 Hz, 2H, NCH_2), 2.95 (t, 3J = 6.82 Hz, 2H, PhCH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 188.82 (CO), 158.47 (NC=C), 141.00 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 136.73 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 131.16 (CH_{arom}), 130.48 (CH_{arom}), 129.42 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 128.34, (CH_{arom}), 128.21(CH_{arom}), 127.16(CH_{arom}), 126.92(CH_{arom}), 125.60 (CH_{arom}), 86.99 (NC=C), 38.62 (NCH_2), 28.44 (PhCH_2); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1706 (s, C=O), 1686 and 1636 (m, C=C); **HR-MS**: [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}$], ber.: 249.1153, gefunden: 249.1155.

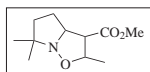
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Isoxazolidinen via 1,3-dipolarer Cycloaddition (2.4.1)

Zu einer Lösung des entsprechenden Nitrons **8**, **11** oder **12** in wasserfreiem Dichlormethan werden unter Schutzgasatmosphäre und Rühren 4 Äquiv. Methylcrotonat gegeben (Mengen siehe Einzelschriften). Anschließend wird bei der aufgezeigten Temperatur die angegebene Zeit gerührt (Tabelle 2.11). Nach vollständigem Umsatz, bestimmt mittels Dünnschichtchromatographie, wird das Solvens und überschüssiges Methylcrotonat unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelschriften).

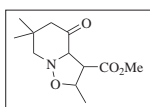
2-Methyl-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3,3a-dicarbonsäure-3a-benzylester-3-methylester (**64**)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.5 g (2.38 mmol) Nitron **8** und 0.9 g (9.8 mmol, 4 Äquiv.) Methylcrotonat in 2 ml CH₂Cl₂ durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv und diastereoselektiv in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.72 g (2.28 mmol, 96%); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 5:1); ¹**H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.32-7.26 (m, 5H, *H_{arom}*), 5.23 (d, ²J = 12.7 Hz, 1H, CO₂CHH), 5.13 (d, ²J = 12.7 Hz, 1H, CO₂CHH), 4.44-4.30 (m, 1H, CHMe), 3.68 (d, ³J = 10.25 Hz, 1H, CHCO₂), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.43-3.32 (m, 1H, NCHH), 3.07-2.94 (m, 1H, NCHH), 2.37-2.28 (m, 1H, CHH), 1.93-1.82 (m, 1H, CHH), 1.72-1.61 (m, 2H, CHHCHH), 1.72-1.61 (m, 1H, CHH), 1.32 (d, ³J = 5.86 Hz, 3H, CH₃); ¹³**C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.02 (*C_q*), 169.76 (*C_q*), 135.59 (*C_{q,arom}*), 128.33 (*CH_{arom}*), 128.00 (*CH_{arom}*), 127.62 (*CH_{arom}*), 77.37 (*C**), 74.04 (OCH), 67.26 (NCH₂), 60.36 (CH), 56.82 (OCH₂), 51.83 (NCH₂CH₂CH₂), 51.86 (OCH₃), 31.04 (CH₂CH₂CH₂), 24.34 (CH₂CH₂CH₂), 16.69 (CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1733 (s, C=O); **HR-MS**: [C₁₇H₂₁O₅N], ber.: 319.1419, gefunden: 319.1422. **Elementaranalyse**: ber.: C: 63.94, H: 6.63, N: 4.39. gefunden: C: 63.80, H: 6.68, N: 4.10.

2,6,6-Trimethyl-hexahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3-carbonsäuremethylester (65)

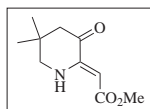
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 268 mg (2.38 mmol) Nitron **11** und 0.9 g (9.8 mmol, 4 Äquiv.) Methylcrotonat in 2 ml CH₂Cl₂ durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv und diastereoselektiv in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Aufgrund der hohen Reinheit im Rohprodukt wurde auf säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet; **Ausbeute** = 0.46 g (2.38 mmol, 100%); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.14-4.07 (m, 1H, CHCO₂), 3.99-3.89 (m, 1H, CHMe), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.19-3.11 (m, 1H, NC*H), 2.00-1.75 (m, 1H, CHH), 1.73-1.48 (m, 3H, CHHCH₂), 1.18-1.15 (s, 3H, CH₃, d, ³J = 5.86 Hz, 3H, CH₃), 0.91 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.19 (CO₂Me), 73.51 (OCH), 68.93 (C_q), 66.02 (CH), 57.93 (CH), 51.54 (OCH₃), 36.21 (CH₂CH₂), 27.16 (CH₂CH₂), 26.71 (CH₃), 23.51 (CH₃), 19.02 (CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1738 (s, C=O); **HR-MS**: [C₁₁H₁₉O₃N], ber.: 213.1364, gefunden: 213.1365. **Elementaranalyse**: ber.: C: 61.95, H: 8.98, N: 6.57. gefunden: C: 59.66, H: 8.98, N: 6.16.

2,6,6-Trimethyl-4-oxo-hexahydro-isoxazol[2,3-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (66)

Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 335 mg (2.38 mmol) Nitron **12** in 2 ml, 0.9 g (9.8 mmol, 4 Äquiv.) Methylcrotonat in 2 ml CH₂Cl₂ durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv und diastereoselektiv in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). (Keine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel durchführen, da ansonsten Zersetzung zu **66b**); **Ausbeute** = 573 mg (2.38 mmol, 100% ohne Aufreinigung); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 5 : 1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.50-4.38 (m, 1H, CHCO₂), 4.10-3.75 (m, 1H, CHMe), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.21-3.11 (m, 2H, NC*HCHH), 2.85-2.78 (m, 1H, CHH), 2.10 (s, 2H, COCH₂), 0.91 (d, ³J = 5.86 Hz, 3H, CH₃), 0.91 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 193.43 (CO), 171.84 (CO₂Me), 82.30 (NCH), 76.24 (OCH),

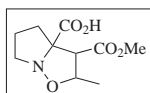
52.10 (OCH₃), 50.01 (COCH₂), 51.43 (NCH₂), 50.69 (CH), 28.24 (CH₃), 25.81 (CH₃), 18.50 (CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1732 (s, C=O), 1658 (C=O); **HR-MS**: [C₁₂H₁₉O₄N], ber.: 241.1314, gefunden: 241.1316.

5,5-Dimethyl-3-oxo-piperidin-2-yliden)-essigsäuremethylester (66b)



Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EE 5 : 1 auf Kieselgel) von Verbindung **66**; **Ausbeute** = 281 mg (1,42 mmol, 60%); **Rf** = 0.39 (Pentan/EE 5 : 1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.43 (br, NH), 5.35 (s, 1H, C=CH), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (d, ³J_{H_CNH} = 2.92 Hz, 1H, NCH₂), 2.39 (s, 2H, CH₂), 1.04 (s, 6H, 2 CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 193.75 (CO), 171.13 (CO₂Me), 149.49 (C=CH), 82.68 (C=CH), 52.28 (COCH₂), 50.95 (NCH₂), 50.66 (OCH₃), 32.38 (NCH₂), 26.05 (2 CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3500-3000 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1740 (s, C=O), 1646 (C=O); **HR-MS**: [C₁₀H₁₅O₃N], ber.: 197.1051, gefunden: 197.1057; **Elementaranalyse**: ber.: C: 60.98, H: 7.67, N: 7.10; gef.: C: 60.46, H: 7.68, N: 6.98.

2-Methyl-tetrahydro-pyrrol[1,2-b]isoxazol-3,3a-dicarbonsäure-3-ethylester (67)



Darstellung mittels Pd(PPh₃)₄/HSiEt₃: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 143 mg (0.45 mmol) Isoxazolidin **64**, 108 mg (20 mol%) Pd(PPh₃)₄ und 208 mg (4 Äquiv.) HSiEt₃ durchgeführt. Neben dem isolierten Produkt konnten ¹H-NMR-spektroskopisch bei vollständigem Umsatz kein Nebenprodukt detektiert werden (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Aufarbeitung erfolgt über Ausschütteln mit ges. NaHCO₃-Lösung, dreimal Waschen der wässrigen Phasen mit Diethylether, mit 2N HCl-Lösung neutralisieren, Extraktion mittels Dichlormethan, Trocknung über MgSO₄, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. **Ausbeute** = 87 mg (0.38 mmol, 86%); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.49 (br, 1H, OH), 4.50-4.47 (m, 1H, CHMe), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.54-3.51 (m, 1H, CHH), 3.36 (d, ³J = 10.24 Hz, 1H, CHCO₂), 3.08-3.05 (m, 1H, CHH), 2.30-2.26 (m, 1H, NCHH), 3.07-1.96 (m, 3H, NCHHCH₂), 1.32 (d, ³J = 5.86 Hz, 3H, CH₃);

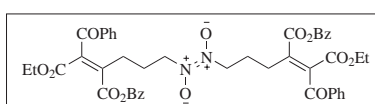
^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.66 (C_q), 169.54 (C_q), 78.75 (C_q^*), 76.24 (CH), 60.24 (OCH), 56.18 (NCH_2), 52.40 (OCH_3), 30.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.14 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 16.44 (CH_3); IR [cm^{-1}] = 3600-3000 (br, OH), 3000-2800 (w, CH), 1732, 1641 (s, C=O); HR-MS: [$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$], ber.: 229.0950, gefunden: 229.0595.

3.0.20 Oxidative N-O-Bindungsspaltungen (2.6)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolin

Zu eine Lösung des entsprechenden Isoxazolins (Tabelle 2.14 und 2.15) in Dichlormethan werden unter Schutzgasatmosphäre bei der jeweiligen Temperatur 1.1 Äquiv. mCPBA hinzugegeben und 16 h die Reaktionslösung dann bei gleicher Temperatur gerührt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Reaktionstemperaturen und Reaktionszeiten sind den Tabellen 2.14 und 2.15 zu entnehmen. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, werden alle Säurerestbestände mittels Ausschütteln mit ges. NaHCO_3 -Lösung entfernt. Die wässrige Phase wird erneut dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

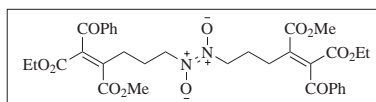
2-Benzoyl-3-(3-nitroso-propyl)-but-2-en-disäure-4-benzylester-1-ethylester (69)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.56 g (1.5 mmol) Isoxazolin **26** in 10 ml Dichlormethan bei a) -30°C oder b) RT mit 0.29 g (1.7 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA. Reaktionsdauer a) 16 h bzw. b) 5 min durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt bei vollständigem Umsatz in sehr hoher Reinheit (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH_2Cl_2 :MeOH = 40:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = a) 0.53 g (1.30 mmol, 87%), b) 0.52 g (1.28 mmol, 86%); **Rf** = 0.52 (CH_2Cl_2 :MeOH = 40:1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.90-7.31 (m, 10H, H_{arom}), 5.27 (s, 2H, CH_2Ph), 4.07-3.96 (t und q, 2H, ONCH_2 , 2H, CO_2CH_2), 2.34 (t, ^3J = 6.84 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.15-1.90

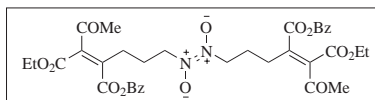
(m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.00 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 191.35 (COPh), 166.84 (C_q), 162.76 (C_q), 144.58 (C_q), 135.44 (C_q), 134.61 (C_q), 134.38 (C_{q,arom}), 133.97 (CH_{arom}), 128.78 (CH_{arom}), 128.59 (CH_{arom}), 128.33 (CH_{arom}), 128.22 (CH_{arom}), 128.18 (CH_{arom}), 67.41 (OCH₂Ph), 61.46 (OCH₂), 57.00 (NCH₂), 28.37 (CH₂CH₂C=C), 22.17 (CH₂CH₂CH₂), 13.32 (OCH₂CH₃); IR [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1724 (s, C=O), 1672 (m, C=C), 1536 und 1243 (s, N=O Dimer cis/trans*); HR-MS: [C₂₃H₂₃O₆N] Monomer, ber.: 409.1525, gefunden: 409.1539. * Bei der Diazodioxyfunktion besteht die Möglichkeit einer *cis*- und *trans*-Anordnung, welche IR-analytisch anhand der Banden bei 1536 und 1243 cm⁻¹ charakterisiert werden können.

2-Benzoyl-3-(3-nitroso-propyl)-but-2-en-disäure-1-ethylester-4-methylester (70)



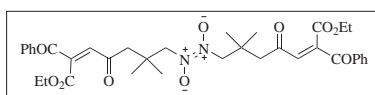
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.47 g (1.5 mmol) Isoxazolin **27** in 10 ml Dichlormethan bei a) -30°C oder b) RT mit 0.29 g (1.7 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA und a) 16 h bzw. b) 5 min. Reaktionsdauer a) 16 h bzw. b) 5 min durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt bei vollständigem Umsatz in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH₂Cl₂:MeOH = 40:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = a) 0.42 g (1.27 mmol, 85%), b) 0.39 g (1.19 mmol, 80%); **Rf** = 0.38 (CH₂Cl₂:MeOH = 40:1); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.15-7.30 (m, 5H, H_{arom}), 4.17-4.06 (m, 2H, CO₂CH₂; 2H, t, ONCH₂), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.34 (t, ³J = 6.84 Hz, 2H, CH₂CH₂C=C), 2.02-1.95 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.00 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 191.78 (COPh), 167.90 (C_q), 163.14 (C_q), 145.34 (C_q), 135.94 (C_q), 134.42 (C_q), 134.24 (CH_{arom}), 129.16 (CH_{arom}), 128.92 (CH_{arom}), 61.86 (OCH₂), 57.42 (NCH₂), 52.73 (OCH₃), 28.77 (CH₂CH₂C=C), 22.57 (CH₂CH₂CH₂), 13.74 (OCH₂CH₃). IR [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1720 (s, C=O), 1672 (s, C=O), 1643 (m, C=C), 1536 und 1230 (s, N=O Dimer cis/trans); HR-MS: [C₁₇H₁₉O₆N] Monomer, ber.: 333.1212, gefunden: 333.1215.

2-Acetyl-3-(3-nitroso-propyl)-but-2-en-disäure-4-benzylester-1-ethylester (71)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.49 g (1.5 mmol) Isoxazolin **19** in 10 ml Dichlormethan bei -30°C mit 0.29 g (1.7 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit bei vollständigem Umsatz ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1$ an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.23 g (0.67 mmol, 45%); **Rf** = 0.20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1$); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.37-7.30 (m, 5H, H_{arom}), 5.21 (s, 2H, CH_2Ph), 4.21 (t, $^3J = 6.82$ Hz, 2H, ONCH_2), 4.10 (q, $^3J = 6.84$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.48 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.10-1.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.18 (t, $^3J = 6.84$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 198.08 (COMe), 167.10 (C_q), 163.94 (C_q), 144.04 (C_q), 136.68 (C_q), 134.73 (C_q), 128.57 (3C, CH_{arom}), 67.76 (OCH_2Ph), 61.93 (OCCH_2CH_3), 57.59 (NCH_2), 30.44 (COCH_3), 28.06 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 22.96 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.81 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1727 (s, C=O), 1704 (s, C=O), 1642 (m, C=C), 1536 und 1249 (s, N=O Dimer cis/trans); **HR-MS**: [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$] Monomer, ber.: 347.1368, gefunden: 347.1370.

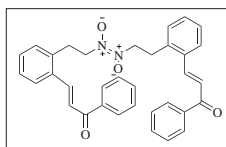
2-Benzoyl-6,6-dimethyl-7-nitroso-4-oxo-hept-2-ensäureethylester (72)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.2 g (0.63 mmol) Isoxazolin **31** in 5 ml Dichlormethan bei -30°C mit 0.11 g (0.69 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA durchgeführt. Neben der Produktbildung konnte $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch die Bildung einiger Nebenprodukte detektiert werden ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 60% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$ an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.042 g (0.12 mmol, 30%); **Rf** = 0.52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.35 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.87-7.34 (m, 5H, H_{arom}), 4.10 (t, $^3J = 6.84$ Hz, 2H, OCH_2), 3.00 (s, 2H, ONCH_2), 2.27 (s, 2H, CH_2CO), 1.06 (t, $^3J = 6.84$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.02 (s, 6H, 2 CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 193.29 (COPh), 169.58 (C_q), 166.31 (C_q), 142.69

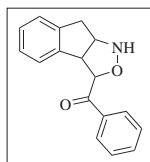
(CH=C), 136.64 ($C_{q,arom}$), 132.83 (CH_{arom}), 129.01 (CH_{arom}), 128.30 (CC_{arom}), 104.44 (C=CH), 63.29 (OCH₂), 60.76 (ONCH₂), 41.93 (CH₂CO), 33.74 (C_q), 28.57 (2 CH₃), 13.99 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1163 (s, C=O), 1606 (m, C=C), 1597 und 1214 (s, N=O Dimer cis/trans); **HR-MS**: [C₁₇H₁₅O₂N] Monomer, ber.: 331.1419, gefunden: 331.1420.

3-[2-(2-Nitroso-ethyl)-phenyl]-1-phenyl-propenon (73)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.1 g (0.40 mmol) Isoxazolin **15** in 5 ml Dichlormethan bei -30°C mit 0.12 g (0.17 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA durchgeführt. Reaktionsdauer 16 h. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH₂Cl₂:MeOH = 30:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.08 g (0.3 mmol, 76%); **Rf** = 0.6 (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.17-7.25 (m, 9H, H_{arom} ; 2d, ³J = 15.31 Hz, 2H, CH=CH), 4.44 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, CH₂NO), 3.32 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, PhCH₂); **¹³C-NMR**; (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 189.97 (COPh), 140.93 (PhCH=CH), 137.99 ($C_{q,arom}$), 136.64 ($C_{q,arom}$), 134.26 ($C_{q,arom}$), 132.85 (CH_{arom}), 130.47 (CH_{arom}), 128.63 (CH_{arom}), 128.57 (CH_{arom}), 127.77 (CH_{arom}), 127.04 (CH_{arom}), 124.55 (PhCH=CH), 59.20 (CH₂NO), 28.45 (PhCH₂); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1663 (s, C=O), 1606 (m, C=C), 1597 und 1214 (s, N=ODimer cis/trans); **HR-MS**: [C₁₇H₁₅O₂N] Monomer, ber.: 265.1102, gefunden: 265.1113.

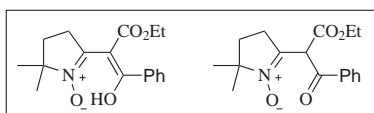
Phenyl-(3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-inden[2,1-c]isoxazol-3-yl)-methanon (73b)



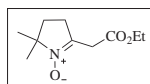
Aus 105 mg (0.39 mmol) **73** bei Lagerung unter Lichteinwirkung und Raumtemperatur. Die Produktbildung erfolgt diastereoselektiv in hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 80% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH₂Cl₂:MeOH = 30:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.08 g (0.3 mmol, 76%); **Rf** = 0.6 (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1); **¹H-NMR**

(500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.08-7.20 (m, 9H, H_{arom}), 5.37 (d, $^3J = 2.44$ Hz, 1H, CHCOPh), 4.55 (m, 1H, NCH), 4.38 (dd, $^3J = 8.44$ Hz, $^3J = 2.44$ Hz, 1H, PhCH), 3.41 (dd, $^2J = 17.35$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, CHH), 3.18 (dd, $^2J = 17.35$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, CHH); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 197.95 (COPh), 142.46 ($C_{q,\text{arom}}$), 142.00 ($C_{q,\text{arom}}$), 134.59 ($C_{q,\text{arom}}$), 132.08 (CH_{arom}), 128.95 (CH_{arom}), 128.04 (CH_{arom}), 127.27 (CH_{arom}), 124.96 (CH_{arom}), 124.33 (CH_{arom}), 86.68 (PhCOCH), 65.44 (CHNO), 58.04 (PhCH), 39.21 (PhCH_2); **IR** [cm^{-1}] = 3500-3100 (br, NH), 3100-2850 (w, CH), 1683 (s, C=O); **HR-MS**: [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$], ber.: 265.1102, gefunden: 265.1109.

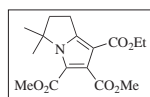
2-(5,5-Dimethyl-1-oxy-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-3-oxo-3-phenylpropionsäureethylester (74)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.1 g (0.34 mmol) Isoxazolin **30** in 5 ml Dichlormethan und 93 mg (0.37 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA bei a) -30°C oder b) RT. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit in einem Tautomerenverhältnis (Enol/Keto = 80:10, $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt aus dem Rohprodukt), da $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH_2Cl_2 = 100% an Kieselgel; **Ausbeute** = a) 75 mg (0.31 mmol, 92%), b) 73 mg (0.30 mmol, 90%); **Rf** = 0.13 (CH_2Cl_2 = 100%); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **Enolform**: 13.89 (br, 1H, OH), 7.99-7.23 (m, 5H H_{arom}), 3.76 (q, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.01 (t, $^3J = 7.80$ Hz, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 2.02 (t, $^3J = 7.80$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 1.40 (s, 6H, 2 CH_3), 0.69 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); **Ketoform**: 7.49-7.30 (m, 5H H_{arom}), 6.01 (s, 1H, C^*H), 4.17 (q, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.76-2.60 (m, 1H, $\text{N}=\text{CCHH}$), 2.39-2.23 (m, 1H, $\text{N}=\text{CCHH}$), 1.94-1.65 (m, 1H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.16 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **Enolform**: 191.92 ($\text{OC}=\text{C}$), 166.43 (CO_2Et), 155.68 ($\text{C}=\text{N}$), 134.35 ($C_{q,\text{arom}}$), 129.38 (CH_{arom}), 127.51 (CH_{arom}), 127.04 (CH_{arom}), 97.52 ($\text{OC}=\text{C}$), 71.19 (C_q), 60.02 (CO_2CH_2), 33.27 (CH_2), 29.18 (CH_2), 25.19 (2 CH_3), 13.09 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), **Ketoform**: 168.38 (CO_2Et), 141.53 ($\text{C}=\text{N}$), 134.35 ($C_{q,\text{arom}}$), 134.56 (CH_{arom}), 128.75 (CH_{arom}), 128.36 (CH_{arom}), 73.99 ($C_q\text{Me}_2$), 61.70 (CO_2CH_2), 52.72 (C^*H), 32.01 (CH_2), 25.51 (CH_2), 25.04 (CH_3), 24.31 (CH_3), 13.77 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); **IR** [cm^{-1}] = 3100-2850 (w, CH), 1735, 1698 (s, $\text{C}=\text{O}$ und $\text{C}=\text{C}$), 1576 ($\text{N}=\text{C}$); **HR-MS**: [$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$] ber.: 303.1470, gefunden: 303.1478.

(5,5-Dimethyl-1-oxy-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-essigsäureethylester (74b)

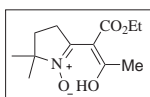
Bei Lagerung von 75 mg (0.31 mmol) **74** beobachtet man bei tiefen Temperaturen eine vollständige Umwandlung zu **74b**. Aufreinigung erfolgt mittels Ausschütteln mit ges. NaHCO₃-Lsg. Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung wurde aufgrund der hohen Reinheit verzichtet (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). **Ausbeute** = 0.05 g (0.26 mmol, 86%); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.14 (q, ³J = 7.32 Hz, 2H, CO₂CH₂), 3.51 (s, 2H, CH₂), 2.68 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, CH₂), 2.01 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, CH₂), 1.38 (s, 6H, 2 CH₃), 1.24 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.29 (CO₂Et), 137.30 (C=N), 73.70 (C_q), 32.78 (CH₂), 32.78 (CH₂), 32.45 (CH₂), 27.63 (CH₂), 25.36 (2 CH₃), 14.17 (CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1737 (s, C=O), 1597 (m, N=C); **HR-MS**: [C₁₀H₁₇O₃N] ber.: 199.1208, gefunden: 199.1200.

5,5-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1,2,3-tricarbonsäure-1-ethyl-2,3-dimethylester (74c)

Zu einer Lösung von 73 mg (0.24 mmol) Nitron **74** in 1 ml Dichlormethan werden 414 mg (2.4 mmol, 10 Äquiv.) Acetylendicarbonsäuredimethylester gegeben und anschließend 2 Tage unter Refluxieren und 14 Tage bei Raumtemperatur gerührt (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 70% im Rohprodukt). Aufreinigung erfolgte über präparativer Dünnschichtchromatographie (Pentan : EE = 6:1); **Ausbeute** = 48 mg (0.31 mmol, 62%); **Rf** = 0.4 (Pentan : EE = 6:1); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.23 (q, ³J = 7.00 Hz, 2H, CO₂CH₂), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.07 (t, ³J = 7.45 Hz, 2H, CH₂), 2.40 (t, ³J = 7.45 Hz, 2H, CH₂), 1.64 (s, 6H, 2 CH₃), 1.29 (t, ³J = 7.00 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.64 (C_{q,arom}), 166.49 (C_{q,arom}), 163.07 (C_{q,arom}), 159.50 (C_{q,arom}), 147.87 (C_{q,arom}), 116.04 (C_{q,arom}), 106.09 (C_{q,arom}), 67.11 (C_q), 60.16 (CO₂CH₂), 52.62 (CO₂CH₃), 51.83 (CO₂CH₃), 43.46 (CH₂), 27.17 (2 CH₃), 24.38 (CH₂), 14.34 (CO₂CH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1744, 1710 (s, C=O und C=C), 1556, 1505, 1454; **HR-MS**:

[C₁₆H₂₁O₆N] ber.: 323.1368, gefunden: 323.1375.

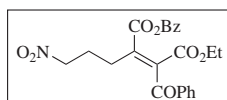
2-(5,5-Dimethyl-1-oxy-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-3-oxo-butansäureethylester (75)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.2 g (0.88 mmol) Isoxazolin **21** in 5 ml Dichlormethan und 0.24 g (0.97 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit in einem Tautomerenverhältnis (Enol/Keto = 100:0, ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt aus dem Rohprodukt) (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung wurde aufgrund der hohen Reinheit verzichtet; **Ausbeute** = 203 mg (0.84 mmol, 96%); **Rf** = 0.1 (CH₂Cl₂ = 100%); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = Enolform: 4.07 (q, ³J = 7.32 Hz, 2H, CO₂CH₂), 2.94 (t, ³J = 7.80 Hz, 2H, N=CCH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.95 (t, ³J = 7.80 Hz, 2H, CH₂), 1.32 (s, 6H, 2 CH₃), 1.18 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 188.97 (OC=C), 167.17 (CO₂Et), 156.50 (C=N), 96.90 (OC=C), 71.14 (C_qMe₂), 59.71 (CO₂CH₂), 33.50 (CH₂), 30.10 (CH₂), 27.07 (CH₃), 25.05 (2 CH₃), 14.03 (CO₂CH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2850 (w, CH), 1735, 1698 (s, C=O und C=C), 1576 (N=C); **HR-MS**: [C₁₂H₁₉O₄N] ber.: 241.1314, gefunden: 241.1315.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der entsprechenden Nitroverbindungen (2.6.11)

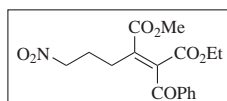
Zu eine Lösung von 1.5 mmol a) Isoxazolin oder b) Nitrosoverbindung in 10 ml Benzol werden unter Schutzgasatmosphäre a) 4.5 mmol (3.3 Äquiv.) b) 1.65 mmol (1.1 Äquiv. berechnet auf das Monomer) mCPBA hinzugegeben und die Lösung bei 80°C gerührt (Mengen siehe Einzelvorschriften). Man beobachtet bei der Reaktion eine langsame Verfärbung von farblos zu gelb. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, werden alle Säurerestbestände mittels Ausschütteln mit ges. NaHCO₃-Lösung entfernt. Die wässrige Phase wird mit NaCl_{fest} gesättigt, dreimal mit je 30 ml CHCl₃:EtOH = 2:1 extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

2-Benzoyl-3-(3-nitro-propyl)-but-2-en-disäure-4-benzylester-1-ethylester (76)

Darstellung aus dem Isoxazolin: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.56 g (1.5 mmol) Isoxazolin **26** und 0.77 g (4.50 mmol, 3.3 Äquiv.) mCPBA durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit, da ^1H -NMR-spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Es konnte kein Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Stereochemie der Verbindung beobachtet werden, da erneut nur ein Doppelbindungsisomer detektiert werden konnte. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH_2Cl_2 100% an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.618g (1.45 mmol, 97%).

Darstellung aus der Nitrosoverbindung: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.61 g (1.5 mmol) Nitrosoverbindung **69** und 0.29 g (1.7 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit, da ^1H -NMR-spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Es konnte kein Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Stereochemie der Verbindung beobachtet werden, da erneut nur ein Doppelbindungsisomer detektiert werden konnte. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH_2Cl_2 100% an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.612 mg (1.44 mmol, 96%); **Rf** = 0.39 (CH_2Cl_2 100%); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.15-7.34 (m, 10H, H_{arom}), 5.29 (s, 2H, CH_2Ph), 4.26 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 2H, O_2NCH_2), 4.03 (q, $^3J = 6.84$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.35 (t, $^3J = 6.84$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.11-2.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.01 (t, $^3J = 6.84$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR; (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 191.67 (COPh), 166.93 (C_q), 162.88 (C_q), 143.93 (C_q), 135.52 (C_q), 135.23 (C_q), 134.64 (C_q), 134.38 (CH_{arom}), 129.03 (CH_{arom}), 128.86 (CH_{arom}), 128.62 (CH_{arom}), 128.53 (CH_{arom}), 128.45 (CH_{arom}), 73.53 (NCH_2), 67.82 (OCH_2Ph), 61.86 (OCH_2CH_3), 28.09 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 24.55 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.53 (OCH_2CH_3). **IR** [cm^{-1}] = 3100-2800 (w, CH), 1725 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1672, 1552 (s, NO_2); **HR-MS**: [$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}$], ber.: 425.1474, gefunden: 425.1479; **Elementaranalyse**: ber.: C: 64.93, H: 5.45, N: 3.29. gefunden: , C: 64.35, H: 5.45, N: 2.80.

**2-Benzoyl-3-(3-nitro-propyl)-but-2-en-disäure-1-ethylester-4-methylester
(77)**



Darstellung aus dem Isoxazolin: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.47 g (1.5 mmol) Isoxazolin **27** in 10 ml Benzol und 0.77 g (4.50 mmol, 3.3 Äquiv.) mCPBA durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit, da $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Es konnte kein Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Stereochemie der Verbindung beobachtet werden, da erneut nur ein Doppelbindungsisomer detektiert werden konnte. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.48g (1.39 mmol, 96%).

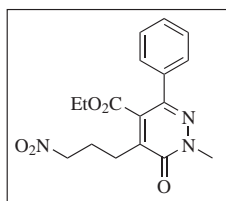
Darstellung aus der Nitrosoverbindung: Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.49 g (1.5 mmol) Nitrosoverbindung **70** und 0.29 g (1.7 mmol, 1.1 Äquiv.) mCPBA durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt in sehr hoher Reinheit, da $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Es konnte kein Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Stereochemie der Verbindung beobachtet werden, da erneut nur ein Doppelbindungsisomer detektiert werden konnte. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 0.48g (1.39 mmol, 95%); **Rf** = 0.73 (CH_2Cl_2 100%); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.90-7.43 (m, 5H, H_{arom}) 4.33 (t, 3J = 6.84 Hz, 2H, O_2NCH_2), 4.12 (q, 3J = 6.84 Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.36 (t, 3J = 7.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.31-2.11 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.08 (t, 3J = 6.84 Hz, 3H, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 191.69 (COPh), 167.57 (CO_2Me), 162.88 (CO_2Et), 144.23 (C=C), 135.56 (C=C), 134.95 ($C_{q,\text{arom}}$), 134.35 (CH_{arom}), 128.98 (CH_{arom}), 128.83 (CH_{arom}), 73.57 (NCH_2), 61.86 (OCH_2), 52.06 (OCH_3), 28.03 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 24.60 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.53 (OCH_2CH_3). **IR** [cm^{-1}] = 3063-2848 (w, CH), 1725 (s, C=O), 1672 (s, C=C) 1552 (s, NO_2), 1247 (s, NO_2); **HR-MS**: [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_3$]; ber.: 350.1239 (MH^+ , gefunden.: 350.1249 (MH^+)).

3.0.21 Hydrazinchemie (2.7)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Acylhydrazinen und Pyridazinonen

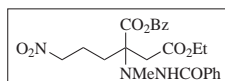
Eine Lösung der entsprechenden Nitro- oder Nitrosoverbindung in Dichlormethan wird bei Raumtemperatur mit dem entsprechenden Hydrazinderivat und gegebenenfalls mit den entsprechenden Additiven versetzt (Mengen und Äquivalente siehe Einzelvorschriften). Die Reaktionslösung wird dann bei der jeweiligen Temperatur die entsprechende Reaktionsdauer gerührt. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle auf vollständigen Umsatz, werden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Bedingungen siehe Einzelvorschriften).

1-Methyl-5-(3-nitro-propyl)-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäureethylester (78)



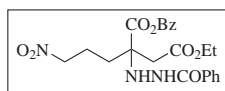
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 100 mg (0.23 mmol) Nitro-Verbindung **76** in 5 ml Dichlormethan, 57 mg (1.28 mmol, 5.6 Äquiv.) H_2NMe durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt bei vollständigem Umsatz nach einer Reaktionszeit von 16h sehr rein in Anwesenheit von **79** (Verhältnis **78/79** = 41:59; $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt aus dem Rohprodukt) ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reinheit > 80% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH_2Cl_2 (100%) an Kieselgel; **Ausbeute** = 13 mg (0.03 mmol, 17%); **Rf** = 0.28 (CH_2Cl_2 , 100%); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 4.49 (t, 3J = 7.32 Hz, 2H, CH_2NO_2), 4.15 (q, 3J = 6.82 Hz, 2H, CO_2CH_2), 3.62 (s, 3H, NCH_3), 3.02 (t, 3J = 6.84 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54-2.37 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.01 (t, 3J = 7.32 Hz, 3H, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 163.38 (C_q), 152.04 (C_q), 147.17 (C_q), 129.80 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 129.72 (CH_{arom}), 129.19 (CH_{arom}), 128.16 (CH_{arom}), 100.01 ($\text{COC}=\text{C}$), 75.05 (NCH_2), 59.68 (OCH_2), 37.00 (NCH_3), 26.33 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 24.68 (NCH_2CH_2), 13.79 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3050-2850 (CH), 1702 (C=O), 1550 (C=C); **HR-MS**: [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_3$]; ber.: 345.1324, gefunden.: 345.1347.

2-(N'-Benzoyl-N-methyl-hydrazin)-2-(3-nitro-propyl)-succinsäure-1-benzylester-4-ethylester (79)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 100 mg (0.23 mmol) Nitro-Verbindung **76** in 5 ml Dichlormethan und 57 mg (1.28 mmol, 5.6 Äquiv.) H₂NHMe bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt sehr rein in Anwesenheit von **78** (Verhältnis **78/79** = 41:59; ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt aus dem Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH₂Cl₂: MeOH = 30:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 36 mg (0.08 mmol, 34%); **Rf** = 0.45 (CH₂Cl₂: MeOH = 30:1); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.95 (br, NH, tauscht mit D₂O aus), 7.68-7.30 (m, 10H, H_{arom}), 5.21 (s, 2H, CH₂Ph), 4.45-4.36 (m, 2H, O₂NCH₂), 4.13-4.03 (m, 2H, CO₂CH₂), 3.01 (d, ²J = 16.12 Hz, 1H, CHHCO₂Et), 2.80 (d, ²J = 16.12 Hz, 1H, CHHCO₂Et), 2.66 (s, 3H, NCH₃), 2.53-2.30 (m, 1H, CHH), 2.25-1.95 (m, 3H, CHH + CH₂), 1.11 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.11 (C_q), 170.32 (C_q), 165.26 (C_q), 135.03 (C_{q,arom}), 132.91 (C_{q,arom}), 131.85 (CH_{arom}), 128.79 (CH_{arom}), 128.75 (CH_{arom}), 128.72 (CH_{arom}), 128.62 (CH_{arom}), 126.90 (CH_{arom}), 75.31 (NCH₂), 68.29 (C*_q), 67.50 (CO₂CH₂), 61.03 (OCH₂Ph), 40.26 (NCH₃), 38.96 (NCH₃), 30.80 (NC₂H₄CH₂), 20.98 (CH₂CO₂Et), 13.91 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3700-3100 (br, NH), 3100-2800 (m, CH), 1730 (s, CO), 1682, 1550 (NO₂); **HR-MS**: [C₂₄H₂₉N₃O₇]; ber.: 471.2005, gefunden.: 471.1999.

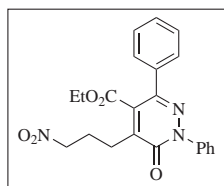
2-(N'-Benzoyl-hydrazin)-2-(3-nitro-propyl)-succinsäure-1-benzylester-4-ethylester (80)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0.1 g (0.23 mmol) Nitroverbindung **76**, 71 mg (1.28 mmol, 5.5 equiv.) N₂H₄*H₂O in 5 ml Dichlormethan. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv in sehr hoher Reinheit, da ¹H-NMR-spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH₂Cl₂: MeOH = 40:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 90 mg (0.19 mmol, 84%); **Rf** = 0.40 (CH₂Cl₂: MeOH = 40:1);

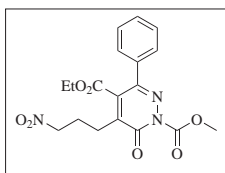
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.20 (br, NH, tauscht mit D₂O aus), 7.72-7.30 (m, 10H, *H_{arom}*), 5.24 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, OCHHPh), 5.16 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, OCHHPh), 4.38-4.22 (m, 2H, NO₂CH₂), 4.00 (q, ³J = 6.84 Hz, 2H, CO₂CH₂), 2.90 (d, ²J = 16.1 Hz, 1H, CHHCO₂Et), 2.74 (d, ²J = 16.1 Hz, 1H, CHHCO₂Et), 2.19-1.77 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.14 (t, ³J = 6.84 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.05 (*C_q*), 170.67 (*C_q*), 167.13 (*C_q*), 134.88 (*C_{q,arom}*), 132.35 (*C_{q,arom}*), 131.91 (*CH_{arom}*), 128.59 (*CH_{arom}*), 126.86 (*CH_{arom}*), 75.16 (NCH₂), 67.60 (CH₂Ph), 65.22 (*C**), 61.09 (OCH₂), 39.70 (NCH₂CH₂), 31.41 (NC₂H₄CH₂), 21.28 (CH₂CO₂Et), 13.90 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3600-3100 (br, NH), 3070-2850 (CH), 1731 (s, C=O), 1665, 1551 (s, NO₂); **HR-MS**: [C₂₃H₂₇N₃O₇]; ber.: 457.1849, gefunden: 457.1844.

5-(3-Nitro-propyl)-6-oxo-1,3-diphenyl-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäureethylester (81)



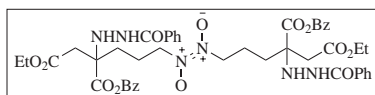
Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 100 mg (0.23 mmol) Nitroverbindung **76** in 5 ml Dichlormethan, 139 mg (1.28 mmol, 5.6 Äquiv.) H₂NHPh und 0.2 ml 2N HCl bei 40°C durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt nach 16h bei vollständigem Umsatz regioselektiv in hoher Reinheit (¹H-NMR-spektroskopische Reinheit > 90% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH₂Cl₂ 100% an Kieselgel; **Ausbeute** = 52 mg (0.13 mmol, 60%); **R_f** = 0.6 (CH₂Cl₂ 100%); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.40-7.13 (m, 10H, *H_{arom}*), 4.55 (t, ³J = 6.85 Hz, 2H, CH₂NO₂), 4.12 (q, ³J = 6.85 Hz, 2H, CO₂CH₂), 3.14 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2.61-2.46 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.08 (t, ³J = 6.85 Hz, 3H, OCH₂CH₃); **¹³C-NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.35 (*C_q*), 153.06 (*C_q*), 146.54 (*C_q*), 139.00 (*C_q*), 129.66 (*C_{q,arom}*), 130.35 (*CH_{arom}*), 128.91 (*CH_{arom}*), 128.74 (*CH_{arom}*), 127.84 (*CH_{arom}*), 127.74 (*CH_{arom}*), 125.18 (*CH_{arom}*), 111.50 (COC=C), 75.08 (NCH₂), 59.91 (OCH₂), 26.10 (C=CCH₂), 24.84 (NCH₂CH₂), 13.82 (OCH₂CH₃); **IR** [cm⁻¹] = 3100-2800 (CH), 1702 (s, CO), 1550 (NO₂); **HR-MS**: [C₂₁H₂₁O₄N₃]; ber.: 379.1532, gefunden.: 379.1530.

5-(3-Nitro-propyl)-6-oxo-3-phenyl-6H-pyridazin-1,4-dicarbonsäure-4-ethylester-1-methylester (83)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit den Nitroverbindungen a) 119 mg (0.28 mmol) **76** und b) 100 mg (0.28 mmol) **77** und in 5 ml Dichlormethan/Methanol 2:1, 147 mg (0.56 mmol, 2 Äquiv.) H_2NHFmoc und 0.2 ml 2N HCl bei 40°C (16h) und 10 Tage bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktbildung erfolgt bei vollständigem regioselektiv (es konnte ^1H -NMR-spektroskopisch keine Bildung des entsprechenden Acylhydrazins detektiert werden) in Anwesenheit einiger Nebenprodukte bzw. Zersetzungsprodukte, welche ^1H -NMR-spektroskopisch nicht eindeutig charakterisiert werden konnten. Aufreinigung erfolgt über preparative Dünnschichtchromatographie, jedoch immernoch in Anwesenheit einiger Nebenprodukte bzw. Zersetzungsprodukte, welche nicht eindeutig charakterisiert werden konnte; **Ausbeute** = a) 52 mg (0.13 mmol, 15%), b) 52 mg (0.13 mmol, 20%); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.40-7.13 (m, XH, H_{arom}), 4.43 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2NO_2), 4.22 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (tt, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 2.95$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.35 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.22 (t, $^3J = 6.85$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.81 (CO_2Et), 160.76 (NCO), 148.06 ($\text{COC}=\text{C}$), 139.91 ($\text{C}=\text{N}$), 129.66 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 130.35 (CH_{arom}), 128.91 (CH_{arom}), 128.74 (CH_{arom}), 127.84 (CH_{arom}), 127.74 (CH_{arom}), 125.18 (CH_{arom}), 108.70 ($\text{COC}=\text{C}$), 74.53 (NCH_2), 62.16 (OCH_2), 52.13 (OCH_3), 25.20 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 22.18 (NCH_2CH_2), 13.89 (OCH_2CH_3);

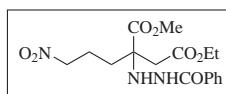
2-(N'-Benzoyl-hydrazin)-2-(3-nitroso-propyl)-succinsäure-1-benzylester-4-ethylester (84)



Die Reaktion wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 94 mg (0.23 mmol) Nitrosoverbindung **69** und 71 mg (1.28 mmol, 5.6 Äquiv.) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 5 ml Dichlormethan. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv in sehr hoher Reinheit, da ^1H -NMR-spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden

konnten (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels CH_2Cl_2 : MeOH = 30:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 72 mg (0.16 mmol, 71%); **Rf** = 0.43 (CH_2Cl_2 : MeOH = 30:1); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.50 (br, NH, tauscht mit D_2O aus), 7.74-7.31 (m, 10H, H_{arom}), 5.60 (br, NH, tauscht mit D_2O aus), 5.19-5.14 (dd, 2H, 2J = 12.1 Hz, CH_2Bz), 4.26-4.19 (m, 2H, ONCH_2), 4.03 (q, 2H, 3J = 7.1 Hz, CO_2CH_2), 2.84 (d, 1H, 3J = 16.35 Hz, CHHCO_2Et), 2.72 (d, 1H, 3J = 16.35 Hz, CHHCO_2Et), 2.07-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.88-1.82 (m, 2H, CH_2), 1.15 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.83 (CO_2Bz), 170.67 (NCOPh), 166.86 (CO_2Et), 135.33 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 132.66 (CH_{arom}), 131.85 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 128.65 (CH_{arom}), 128.64 (CH_{arom}), 128.61 (CH_{arom}), 128.54 (CH_{arom}), 127.09 (CH_{arom}), 67.57 (NCH_2), 65.52 (C^*q), 61.07 (OCH_2Ph), 58.68 (OCH_2CH_3), 39.82 (NCH_2CH_2), 31.50 ($\text{NC}_2\text{H}_4\text{CH}_2$), 19.05 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 14.08 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3600-3100 (br, NH), 3060-2800 (CH), 1730 (s, C=O), 1658, 1180; FAB: $[\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_{14}]$; ber.: 882 gefunden: 882.

2-(N'-Benzoyl-hydrazin)-2-(3-nitro-propyl)-succinsäure-4-ethylester-1-methylester (85)

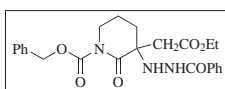


Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 80 mg Nitroverbindung **77**, 71 mg (1.28 mmol, 5.6 Äquiv.) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 5 ml Dichlormethan. Die Produktbildung erfolgt regioselektiv in sehr hoher Reinheit, da ^1H -NMR-spektroskopisch keine Nebenprodukte detektiert werden konnten (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 95% im Rohprodukt). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mittels Pentan/EE 20:1 dann Pentan/EE 5:1 an Kieselgel; **Ausbeute** = 70 mg (0.18 mmol, 81%); **Rf** = 0.43 (CH_2Cl_2 : MeOH = 40:1); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.26 (br, NH, tauscht mit D_2O aus), 7.76-7.37 (m, 5H, H_{arom}), 5.50 (br, NH, tauscht mit D_2O aus), 4.41-4.32 (m, 2H, O_2NCH_2), 4.13-4.03 (m, 2H, CO_2CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.90 (d, 2J = 16.1 Hz, 1H, CHHCO_2Et), 2.75 (d, 2J = 16.1 Hz, 1H, CHHCO_2Et), 2.30-2.15 (m, 2H, CH_2), 1.92-1.79 (m, 2H, CH_2), 1.19 (t, 3J = 6.82 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.55 (CO_2CH_3), 170.61 (NCOPh), 167.19 (CO_2Et), 132.38 ($\text{C}_{q,\text{arom}}$), 131.89 (CH_{arom}), 128.71 (CH_{arom}), 126.93 (CH_{arom}), 75.19 (NCH_2), 65.23 (C^*q), 61.06 (OCH_2Ph), 52.60 (OCH_3), 39.75 (NCH_2CH_2), 31.44 ($\text{NC}_2\text{H}_4\text{CH}_2$), 21.40 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 13.90 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3400-3100 (br, NH), 3060-2800 (CH), 1731 (s, C=O), 1662, 1551 (NO_2); **HR-MS**: $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7]$; ber.: 381.1535, gefunden: 381.1531.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Azamichaelreaktion von Hydrazin mit dem Enon **76** (2.7.10)

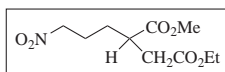
Zu einer Lösung von 50 mg (0.11 mmol) Nitroverbindung **76** in 2 ml wasserfreiem Dichlormethan und 20 mol% der entsprechenden Lewisäure und 20 mol% des entsprechenden enantiomerenreinen Liganden bzw. Organokatalysators (Tabelle 2.27) werden unter Schutzgasatmosphäre 5.6 Äquiv. Hydrazin*H₂O gegeben und bei der aufgezeigten Temperatur die angegebene Zeit gerührt (Tabelle 2.27). Die verschiedenen Ansätze werden mittels chiraler HPLC untersucht. Umsätze und Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 2.27 zusammengestellt.

[3-(N'-Benzoyl-hydrazin)-2-oxo-1-phenylacetoxy-piperidin-3-yl]-essigsäureethylester (**86**)



Zu einer Lsg. von 8ml SmI₂ (0.1 mol in THF, 3 Äquiv.) wird eine Lsg. von 100 mg (0.26 mmol) Acylhydrazin **85** in 2 ml Methanol bei -20°C gegeben. Die Reaktion wird bei gleicher Temperatur 0.5 h gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vacuum entfernt. Der Rückstand wird in einer Mischung von 3 ml THF und 3 ml NaHCO₃ wieder aufgenommen und mit 91 mg (2 Äquiv.) ZCl bei Rt versetzt und weitere 3h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit HCl angesäuert und 2 mal mit 20 ml Essigester extrahiert. Die kombinierte org. Phasen werden mit 5% wässriger Na₂S₂O₃ und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Solvens wird im Vacuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung und prep. DC; **Ausbeute** = 17 mg (0.03 mmol, 15%); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.72-7.45 (m, 10H, *H_{arom}*), 5.27 (s, 2H, CH₂Ph), 4.13 (q, ³J = 7.32 Hz, 2H, CO₂CH₂), 4.14-4.04 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, CO₂CH₂), 3.78-3.64 (m, 2H, NCH₂), 2.96 (d, ²J = 16.1 Hz, CO₂CHH), 2.78 (d, ²J = 16.1 Hz, CO₂CHH), 2.50-2.00 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.22-1.17 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃).

2-(3-Nitro-propyl)-succinsäure-4-ethylester-1-methylester (**87**)



Zu einer Lösung von 100 mg (0.26 mmol) Acylhydrazin **85** in 5 ml Ethanol werden 2 Spatelspitzen MnO₂ hinzugegeben und 2 h unter Reflux gerührt.

Anschließend wird das MnO_2 abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 78% weitgehendst sauberes Produkt isoliert (^1H -NMR-spektroskopische Reinheit > 90% im Rohprodukt). Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung wurde verzichtet; **Ausbeute** = 46 mg (0.20 mmol, 78%); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.37 (m, 2H, O_2NCH_2), 4.11 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, CO_2CH_2), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.88-2.83 (m, 1H, C^*H), 2.78-2.35 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.08-1.92 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.24-1.17 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.83 (CO_2Me), 171.31 (CO_2Et), 74.89 (NCH_2), 60.76 (OCH_2CH_3), 51.99 (OCH_3), 40.32 (C^*H), 35.92 (NCH_2CH_2), 28.19 ($\text{NC}_2\text{H}_4\text{CH}_2$), 24.72 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 14.05 (OCH_2CH_3); **IR** [cm^{-1}] = 3060-2800 (CH), 1732 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1552; **HR-MS**: [$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_6$]; ber.: 232.0821, gefunden: 232.0829

Röntgenstrukturanalyse von 69

Summenformel	C ₂₃ H ₂₁ NO ₆
Molmasse [g/mol]	407.41
Meßtemperatur [K]	293 (2)
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P-1
Gitterkonstanten	a: = 1028.47(5) pm alpha = 69.1620(10)° b: = 1051.28(5) pm beta = 65.011(2)° c: = 118167(6) pm gamma = 83.142(2)°
Volumen	1.08157(9)
Moleküle pro Zelle Z	2
Berechnete Dichte [mg/m ³]	1.251
Wellenlänge	71.073 pm
Beugungswinkelbereich	2.02 bis 25.00°
Indexbereich	12 > h: > -12, 12 > k: > -12, 14 > l: > -12
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	0.091
F(000)	428
Anzahl der Reflexe	6585
Unabhängige Reflex in Verfeinerung	3705 (Rint = 0.0620)
Verfeinerte Parameter	272
Gütefaktor	R = 0.0693, Rw = 0.1003
Goodness-of-Fit F ²	1.062
Max. Restelektronendichte [e/nm ³]	328 und -202

Tabelle 3.1: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$). $U(\text{eq})$ wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(1)	9666(3)	5312(3)	4616(3)	46(1)
O(1)	10145(3)	2231(3)	352(2)	69(1)
O(2)	5778(2)	4481(2)	2661(2)	51(1)
O(3)	5989(3)	3393(3)	4582(2)	59(1)
O(4)	9118(3)	6450(2)	4643(3)	62(1)
O(5)	6039(2)	1344(3)	3367(3)	70(1)
O(6)	7952(2)	39(2)	2953(2)	55(1)
C(1)	11019(3)	1804(3)	1992(4)	50(1)
C(2)	10690	1503(4)	3324(4)	59(1)
C(3)	11759(5)	1194(5)	3791(6)	84(1)
C(4)	13145(6)	1203(6)	2919(8)	114(2)
C(5)	13502(5)	1495(6)	1590(8)	108(2)
C(6)	12446(4)	1815(5)	1109(5)	77(1)
C(7)	9901(3)	2124(3)	1478(3)	45(1)
C(8)	8382(3)	2359(3)	2366(3)	41(1)
C(9)	7991(3)	3550(3)	2534(3)	40(1)
C(10)	6466(3)	3756(3)	3401(1)	42(1)
C(11)	4268(4)	4700(4)	3423(4)	67(1)
C(12)	3698(3)	5675(4)	2458(3)	52(1)
C(13)	3220(4)	6915(4)	2594(4)	71(1)
C(14)	2602(5)	7776(5)	1779(6)	94(2)
C(15)	2496(5)	7435(6)	824(5)	97(2)
C(16)	2981(5)	6226(6)	652(4)	89(2)
C(17)	3583(4)	5338(5)	1484(4)	73(1)
C(18)	8959(3)	4812(3)	1887(3)	47(1)
C(19)	8946(3)	5499(3)	2836(3)	46(1)
C(20)	9595(4)	4621(3)	3761(3)	47(1)
C(21)	7309(3)	1213(3)	2954(3)	45(1)
C(22)	7030(4)	-1155(4)	3433(4)	59(1)
C(23)	6769(5)	-1298(4)	2337(5)	78(1)

Literaturverzeichnis

- [1] R. Huisgen, H. Seidel, I. Bruning, *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 1102.
- [2] R. Huisgen, H. Giera, K. Polborn, *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 1691.
- [3] Review: K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863-909.
- [4] S. Kobayashi, K.A. Jørgensen *Cycloaddition reactions in organic Synthesis*, Edited by , Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- [5] Review: Gothelf, Kurt Vesterager, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, **2002**, 211-247.
- [6] Review: C. Najera, J.M. Sansano, *Azomethine ylides in Current Organic Chemistry*, **2003**, 7 (11), 1105-1150.
- [7] Review: L.M., Harwood, R.J. Vickers, *Chemistry of Hetrocyclic Compounds*, **2002**, 59, 169-252.
- [8] *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry*, **2002**, Oxford University Press, Oxford, UK.
- [9] D.M. Hodgson, P.A. Stupple, F.Y.T.M. Pierard, A.H. Labande, C. Johnstone, *Chemistry, A European Journal*, **2001**, 7 (20), 4465-4476.
- [10] A. Padwa, *Trends in Organic Chemistry*, **1993**, 4 (1), 139-160.
- [11] Review: M.C. McMills, D. Wright, *Carbonyl ylides in Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2002**, 59, 253-314.
- [12] C. Matt, A. Gissot, A. Wagner, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1191.
- [13] Review: V., Jaeger, P.A. Colinas, *Nitril oxides in Chemistry of Hetrocyclic Compounds*, **2002**, 59, 361-472.
- [14] M.P., Sibi, K. Itoh, C.P. Jasperse *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5366-5367.

- [15] Review: G. Maas, *Diazoalkanes in Chemistry of Hetrocyclic Compounds*, **2002**, 59, 539-621.
- [16] Review: S. Karlsson, H.-E. Hogberg *Organic Preparations and Procedures International*, **2001**, 33 (2), 103-172.
- [17] D.R. Boyd, P.B. Coulter, M.R. McGuckin, N.D. Sharma, W.B. Jennings, E. V. Wilson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1990**, 2, 301-306.
- [18] K.V. Gothelf, *Cycloaddition reactions in organic Synthesis*, Edited by S. Kobayashi., K.A. Jørgensen, Wiley-VCH, Weinheim, Germany. **2002**, 211-247.
- [19] Review: K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Chem. Comm.*, **2000**, 1449-1458.
- [20] Review: S. Kanemasa, *Synlett.*, **2002**, 9, 1317-1387.
- [21] Review: S. Bräse, F. Lauterbach, R.E. Ziegert, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 869-929.
- [22] M.J. Eddowes, H.A. Hill, K. Uosaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101 (23), 7114-7116.
- [23] P. Merino, S. Anoro, S. Franco, L. Merchan, T. Tejero, V. Tunon *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1590.
- [24] J.K. Gallos, K.C. Damianou, C.C. Dellios, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5769.
- [25] S.-I. Murahashi, Y. Imada, T. Kawakami, K. Harada, Y. Yonemushi, N. Tomita *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (12), 2888-2889.
- [26] O. Tamura, T. Shiro, A. Tayao, H. Ishibashi, *Chem. Comm.*, **2003**, 21, 2678-2679.
- [27] T. Takahashi, Y. Hirose, H. Iwamoto, T. Doi, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5742.
- [28] Q. Zhao, F. Han, D.L. Romero, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3317-3322.
- [29] P.N. Confalone, E.M. Huie, *Org. Reactions*, **1988**, 36, 1.
- [30] K.B.G. Torsell, *Nitril Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH Weinheim, Germany, **1988**, 36, 1.
- [31] V. Gautheronchapouland, S.U. Pandaya, P. Cividino, G. Masson, Y. Vallee *Synlett.*, **2001**, 1281.
- [32] S. Cicchi, M. Marradi, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6503.

- [33] M.A. Bigdeli, M.M.A. Nikje, *Monatsh. Chem.*, **2001**, 132, 1547.
- [34] A.R. Katritzki, X. Cui, Q. Long, B. Yang, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2000**, 32, 175.
- [35] H.A. Dondas, R. Grigg, M. Hadjisoteriou, J. Markandu, P. Kennewell, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1119.
- [36] Aldrich
- [37] H. Ohtake, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1999**, 72, 2737.
- [38] Disertation Mainz
- [39] Disertation Mainz
- [40] *J. Med. Chem.*, **1985**, 28 (11), 1594-1604.
- [41] Murray, R.W., Iyanar, K., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8099-8102.
- [42] Murahashi, S-I., Mitsui, H., Shiota, T., Tsuda, T., Watanabe, S., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1736-1744.
- [43] Murahashi, S-I., Shiota, T., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28 (21), 2383-2386.
- [44] S.W. Baldwin, B.G. Young, A.T. McPhail, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6819-6822.
- [45] S. Caron, N.M. Do, J.E. Sieser, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 2299-2302.
- [46] R.F.C. Braun, V.M. Clark, A. Todd, *J. Chem. Soc. (Abstracts)*, **1959**, 2105-2108.
- [47] R. C. Bernotas, J. S. Sabol, L. Sing, D. Friedrich, *Synlett.*, **1999**, 653.
- [48] S.W. Baldwin, B.G. Young, A.T. McPhail, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6819.
- [49] A. Ali, J.H. Khan, M.I.M. Wazeer, H.P. Perzanowski, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 5979.
- [50] A.E. McCaig, R.H. Wightman, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3939.
- [51] F. Busque, P. de March, M. Figueredo, J. Font, M. Monsalvatje, A. Virgili, A. Alvarez-Larena, J.F. Piniella, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8578.
- [52] J.P. Freeman, *Chem. Rev.*, **1983**, 83, 241-261.

- [53] M.K. Yeung, W.K. Li, H.-J. Liu, Y. Wang, K.S. Chan, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7670.
- [54] J. Tanaka, S. Kanemasa, *Tetrahedron*, **2001**, *57* (5), 899-905.
- [55] Review: P.H. Svenson, L.Kloo, *Chem. Rev.*, **2003**, *103* (5), 1649-1684.
- [56] L. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, **1977**, Wiley, London.
- [57] U. Chiacchio, A. Liguori, A. Rescifina, G. Romeo, F. Rossano, G. Sindona, N. Uccella, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 123.
- [58] K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts, L.J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7301.
- [59] J. Sims, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5798.
- [60] K. Ishihara, S. Kondo, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3026-3027.
- [61] D. Seebach, R.E. Marti, T. Hintermann, *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 1710.
- [62] V. Gothelf, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 346.
- [63] S. Kobayashi, M. Kawamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5840.
- [64] S. Kobayashi, R. Akiyama, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9211.
- [65] S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, A. Mortoni, R. Righetti, M. Zema, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7007.
- [66] F. Viton, G. Bernardinelli, E.P. Kündig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4968-4969.
- [67] S. Kezuka, N. Ohtsuki, T. Mita, Y. Kogami, T. Ashizawa, T. Ikeno, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2003**, *76* (2), 2197-2207
- [68] N. Ohtsuki, S. Kezuka, Y. Kogami, T. Mita, T. Ashizawa, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis*, **2003**, *9*, 1462-1466.
- [69] T. Mita, N. Ohtsuki, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.*, **2002**, *4* (15), 2457-2460.
- [70] Review: D.L. Boger, M.Patel; *Progress in Heterocyclic Chemistry*, **1989**, *1*, 30-64.

- [71] K.B. Jensen, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2353.
- [72] Y. Ukaji, K. Taniguchi, K. Sada, K. Inomata *Chem. Lett.*, **1997**, 547.
- [73] J.P.G. Seerden, A.W.A. Scholte op Reimer, H.W., Scheeren, *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, 4419.
- [74] J.P.G. Seerden, M.M.M. Kuypers, H.W., Scheeren, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1441.
- [75] J.P.G. Seerden, M.M.M. Boeren, H.W., Scheeren, *Tetrahedron*, **1997**, 53 (11), 843.
- [76] M. Meske, *J. Prak. Chem.*, **1997**, 339, 426.
- [77] K.B. Simonsen, P. Bayon, R.G. Hazell, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3845.
- [78] D.A. Evans, M.D. Ennis, D.J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1737
- [79] Review: D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad, *Aldrichimica Acta*, **1997**, 30 (1), 3-12
- [80] D.A. Evans, M.D. Ennis, T. Le, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1154
- [81] D.A. Evans, J. Bartroli, T.L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127
- [82] D.A. Evans, S.J. Miller, T. Lectka, P. van Matt *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7559-7573.
- [83] Wada, E., *Tetrahedron*, **1996**, 52 (4), 1205-1220
- [84] F. Freeman, D.S.H.L. kim, E. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57 (6), 1722-1727.
- [85] D. Rodriguez, M.F. Martinez-Esperon, L. Castedo, D. Dominguez, C. Saa, *Synlett.*, **2003**, 10, 1524-1526.
- [86] K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5687
- [87] S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, J. Tanaka, E. Wada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 12355
- [88] S. Hiroyuki, K. Akikazu, I. Suketaka, S. Hiraki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2003**, 76 (2), 327-334

- [89] I. Seiji, M. Hiroyuki, N. Kohei, T. Shinji, T. Yasuyuki, N. Hisau *Tetrahedron*, **2002**, 58 (41), 8281-8287
- [90] K. Hori, H. Kodama, T. Ohta, I. Furukawa *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5947
- [91] K. Hori, H. Kodama, T. Ohta, I. Furukawa *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5017
- [92] A.I. Sanchez-Blanco, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7923
- [93] S. Kobayashi, R. Akiyama, M. Kawamura, H. Ishitanti *Chem. Lett.*, **1997**, 1039.
- [94] D.A. Nugiel *Tetrahedron. Lett.*, **2001**, 42 (21), 3545-3547.
- [95] S. Moto, S. Kanemasa, H. Masayuki, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45 (21), 4061-4063.
- [96] I. Seiji, I. Yosuke, W. Herman Setjo, A. Katsuyuki, N. Hisao *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45 (10), 2121-2124
- [97] M. Shirahase, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.*, **2004**, 6 (5), 675-678
- [98] I. Seiji, T. Shinji, S. Tomoo, N. Hisao *Tetrahedron*, **2002**, 58 (2), 227-232
- [99] S. Iwasa, S. Tsushima, T. Shimada, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (38), 6715-6717.
- [100] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.*, **1978**, 90, 602-615.
- [101] C.K. Andrade, R.O. Rocha, O.E. Vercillo, W.A. Silva, R.F. Matos. *Synlett.*, **2003**, 15, 2351-2352.
- [102] G-J. HO, D.J. Mathre, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2271-2273.
- [103] J. Knoll, B.L. Feringa, *Synthetic Communications*, **1996**, 26 (2), 261-268.
- [104] mündliche Mitteilung von Dipl. Chem. Steffen Dietrich, Tu-Berlin, Deutschland
- [105] G-J. Ho, D.F. Mathre, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2271-2273.
- [106] D.A. Evans, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1063-1072.
- [107] D.A. Evans, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 60, 2271-2273.
- [108] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 2024-2033

- [109] D.M. Madigan, J.S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93 (23), 6318-6319
- [110] H.B. Kagan, T.P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6429
- [111] J.K. Whitesell, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1581.
- [112] Hajos, Z.G., Parrish, D.R. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615-1621.
- [113] Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1971**, 10, 496-497.
- [114] Review: E.R. Jarvo, S.J. Miller, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2481-2495.
- [115] N.A. Paras, D.W.C. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4370-4371.
- [116] S.P. Brown, N.C. Goodwin, D.W.C. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1192-1194.
- [117] K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243-4244.
- [118] W.S. Jen, J.M. Wiener, D.W.C. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9874-9875.
- [119] R.W. Feenstra, E.H.M. Stokkingreef, A.M. Reichwein, W.B.H., Lousberg, H.C.J. Ottenheijm, *Tetrahedron*, **1990**, 46(5), 1745-1756.
- [120] . Herbert, R.B. in *Alkaloids: chemical and biological perspectives*, Vol. 3, Edited by S.W. Pelletier. J. Wiley and Sons, New York, N.Y. **1983**, 241-274
- [121] R. Huisgen, K. Niklas, *Heterocycles*, **1984**, 22(1), 21-26.
- [122] R.J. Andersen, D.J. Faulkner, H. Chu-heng, G.D. Van duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 5492-5495
- [123] A.R. Carroll, B.F. Bowden, J.C. Coll, *Aust. J. Chem.*, **1993**, 46, 489-501
- [124] Louis, C., Mill, S., Mancuso, V., Hootelé, C., *Can. J. Chem.*, 1994, 72, 1347-1350.
- [125] B. Westermann, A. Walter, U. Flörke, H.-J. Altenbach, *Org. Lett.*, **2001**, 3(9), 1375.
- [126] P. Girad, J.L. Namy, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2693.
- [127] Review: P. Girad, J.L. Namy, H.B. Kagan, *Chem. Rev.*, **2004**, 104 (7), 3371-3404.

- [128] K. Jones, K.C. Woo, *Tetrahedron*, **1991**, 47(34), 7179-84
- [129] Review: Eddington, N.D., Cox, D.S., Roberts, R.R., Stables, J.P., Powell, C.B., Scott, K.R., *Enaminones-versatile therapeutic pharmacophores. Further advances in Current Medicinal Chemistry*, **2000**, 7(4), 417-436.
- [130] Review: Michael, J.P., De Koning, C.B., Gravestock, D., Hosken, G.D., Howard, A.S., Jungmann, C.M., Krause, R.W.M., Parsons, A.S., Pelly, S.C., Stanbury, T.V., *Enaminones: versatile intermediates for natural product synthesis in Pure and Applied Chemistry*, **1999**, 71(6), 979-988.
- [131] Review: P. Lue, J.V. Greenhill, *Enaminones in heterocyclic chemistry in Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1997**, 67, 207-343.
- [132] Review: C. Cimarrelli, G. Palmieri, *Enaminones: usefull starting materials for the preparation of heterocycles in Recent Research Developments in Organic Chemistry*, **1997**, 1, 179-189.
- [133] Review: Abdel-Zaher A. Elassar, Adel A. El-Khair, *Tetrahedron*, **2003**, 59(43), 8463-8480.
- [134] Review: Kucklaender U., *Enaminones as Synthones in Chem. Enamines*, **1994**, 1, 523-636.
- [135] A.R. Katritzky, A.E. Hayden, K. Kirichenko, P. Pelphrey, Y.Ji, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5108-5111.
- [136] Review: Vladimir V. Grushin, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 2011-2033.
- [137] R.C.Boyle, J.T.Mague, M.J.Fink *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3228-3229.
- [138] M. Sugnome, Y. Ito *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3221-3256.
- [139] M. Suzuki, O. Yoshihisa, H. Nobuyuki, R. Noyori, *Heterocycles*, **1990**, 30(1), 517-35.
- [140] M. Suzuki, N. Hamanaka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103(18), 5606-7.
- [141] M. Suzuki, H. Takamitsu, R. Noyori, *Palladium-catalyzed rearrangements of oxygen functions in Handbook of Organopalladium Chemistry for organic Synthesis*, **2002**, 2, 2939-2954.
- [142] Sato, Fumie, *Palladium-catalyzed hydrogenation equivalents in Handbook of Organopalladium Chemistry for organic Synthesis*, **2002**, 107, 2759-2765.

- [143] W. Herrmann, C. Brossmer, K. öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 1989-1992.
- [144] M. Ohff, A. Ohff, D. Milstein, *Chem. Commun.*, **1999**, 357-358.
- [145] A. Sundermann, O. Uzan, J.M.L. Martin, *Chemistry*, **2001**, *7* (8), 1703-1711.
- [146] Ali, S.A., Al-Muallem, H.A, *Tetrahedron*, **1993**, *49* (33), 7373-7384.
- [147] Ali, S.A., Wazeer, M.I.M, *Tetrahedron*, **1993**, *49* (20), 4339-4354.
- [148] Padwa, A., Kline, D.N, Perumattam, J., *Tetrahedron Letters*, **1987**, *9*, 913-916.
- [149] Padwa, A., Chiacchio, U., Kline, D.N, Perumattam, J., *J. Org. Chem*, **1988**, *53*, 2238-2245.
- [150] M. Lager, S. Pelzer; Manuskript in Bearbeitung
- [151] Vancik, K., Simunic-Meznaric, V., Caleta, I., Mestrovic, E., Milovac, S., Mlinaric-Majerski, K., Veljkovic, J., *J. Phys. Chem. B.*, **2002**, *106*, 1576-1580.
- [152] Wichterle, O., *Czech. Chem. Commun.*, **1947**, *12*, 292-304.
- [153] Leach, A.G., Houk, K.N. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5192-5200.
- [154] Zajac, W.W., Walters, T.R., Woods, J.M. *Synthesis*, **1988**, 808-810.
- [155] A. Miller, G. Procter, *Tetrahedron Letters*, **1990**, *7*, 1043-1046.
- [156] mündliche Mitteilung von Prof. Dr. S. Ley
- [157] Moutel, S., Shipmann, *Synlett.*, **1998**, 1333.
- [158] Review: F.A. Luzzio, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 915-945.
- [159] Ballini, R., Bosica, G., Fiorini, D., Righi, P., *Synthesis*, **2002**, *5*, 681-685.
- [160] Ballini, R., Bosica, G., Livi, D., *Synthesis*, **2001**, *10*, 1519-1522.
- [161] Ballini, R., Bosica, G., Petrelli, L., Petrini, M., *Synthesis*, **1999**, *7*, 1236-1240.
- [162] Danilenko, V.M., Tishkov, A.A., Ioffe, S.L., Lyapkalo, I.M., Strelenko, Y.A., Tartakovsky, V.A., *Synthesis*, **2002**, *5*, 635-547.

- [163] R. Ballini, F. Papa, C. Abade, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 87-90.
- [164] J. Sheppeak, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 387-398.
- [165] *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3164.
- [166] *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1987**, 9, 1945-1949.
- [167] Sotelo, E., Fraiz, N., Yanez, M., Laguna, R., Cano, E., Ravina, E., *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, 50 (12), 1574-1577.
- [168] Barloco, D., Cignarella, G., Dal Paz, V., Giovannoni, M.P., De Benedetti, P. G., Fanelli, F., Montesano, F., Poggesi, E., Leonardi, A., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2403-2410.
- [169] Sotelo, E., Centeno, N. B., Rodrigo, J., Ravina, E., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2389-2395.
- [170] Dal Paz, V., Cicianna, G., Turco, G., Giovannoni, M.P., Micelli, M., Pirisino, R., Perretti, M., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1991**, 80 (4), 341-348.
- [171] Sotelo, E., Coelho, A., Ravina, E., *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 8633-8636.
- [172] Okitsu, O., Oyamada, H., Furuta, T., Kobayashi, S., *Heterocycles*, **2000**, 52 (3), 1143-1160.
- [173] L.E. Overmann, B.N. Rogers, J.E. Tellew, W.C. Trenkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7159.
- [174] M.J. Burg, J.P. Martinez, J.E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4399.
- [175] C.G. Unson, B.W. Erickson, *International Journal of Peptide and Protein Research*, **1983**, 22 (1), 50-56.
- [176] Review: Yamada, Ryohei, *Bitamin*, **1988**, 62 (3), 117-127.
- [177] T.J. McKay, A.W. Phelan, T.H. Plummer, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **1979**, 197 (2), 487-492.
- [178] Fujisawa, Tetsunori; Kotake, Shinjiro; Hongo, Kazuya; Ito, Hajime; Otani, Miwa; Yasuda, Junko; Morikawa, Tandanori, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2001**,

- [179] Müller, T.E., Grosche, M., Herdtweck, E., Pleier, A.-K., Walter, E., Yan, Y.-K, *Organometallics*, **2000**, *19*, 170-183.
- [180] Review: Müller, T.E., Beller, M., *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 675.
- [181] Campi, E.M., Jackson, W.R., *J. Organometall. Chem.*, **1996**, *523*, 205.
- [182] Fukuda, Y., Utimoto, K., Nozaki, H. *Heterocycles*, **1987**, *25*, 297.
- [183] Utimoto, K., *Pure Appl. Chem.*, **1983**, *55*, 1845.
- [184] Giardello, M.A., Conticello, V.P., Brard, L., Gagne, M.R., Marks.T.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10241.
- [185] Li, Y., Marks.T.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9295.
- [186] B.G. Gowenlock, G.B. Richter-Addo, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3315-3340.
- [187] *Protecting Groups in Thieme Foundations of Organic Chemistry Series*, Series Editors: D. Enders, R. Noyori, B.M. Trost.
- [188] Review: Collin, J., Giuseppone, N., van de Weghe, P., *Coordination Chemistry Reviews 178-180*, **1998**, 117-144.
- [189] Review: E. Licandro, D. Perdicchia, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 665-675.
- [190] G.S. Sheppard, J. Wang, M. Kawai, *Biorganic and medicinal chemistry letters*, **2004**, *14* (4), 865-868.
- [191] Hydrazin and its Derivatives, in *Kirk-Othmer Encyclopedia Chemical Technologies*, 4th edn. Vol. 13, **1995**, John Wiley and Sons, New York.
- [192] M.J. Mark, J.E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron*, **1994**, *50* (15), 4399-4428.
- [193] F. Ishibashi, S. Tanabe, T. Oda, M. Iwao, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 500-504.
- [194] M. Okazaki, S. Ohshitanai, H. Tobita, H. Ogino, *Chemistry Letters*, **2001**, 952-953.

Zusammenfassung

Isoxazoline: Synthese, Eigenschaften und Katalyse

Die hier vorgelegte Arbeit beschreibt im ersten Teil den Versuch der enantioselektiven Darstellung von Isoxazolinen (Kapitel 1). Der synthetische Ansatz beinhaltet die asymmetrisch katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an Alkine. Die Grundlage hierfür stellte ein Nitron/Alkin-Screening dar, das sowohl eine racemische als auch lewissäurekatalysierte asymmetrische Cycloaddition ermöglichen sollte. Als monofunktionalisierte Alkine wurden elektronenarme (Abbildung 3.1, Alkine **A1-A5**) und elektronenreiche (Abbildung 3.1, Alkine **A6-A10**) Dreifachbindungssysteme, sowohl in Kombination mit elektronenreichen (Abbildung 3.1, Nitrone **9-11**) als auch elektronenarmen (Abbildung 3.1, Nitrone **7, 8 und 12**) Nitronen herangezogen, wobei hier der Schwerpunkt auf Fünfring- und Sechsringnitronen lag. Auch neuartige 1,3-Dioxofunktionalisierte Alkine kamen zum Einsatz, um ein eindeutigeres Koordinationsgleichgewicht zugunsten des Alkin-Lewisäurekomplexes zu bewirken.

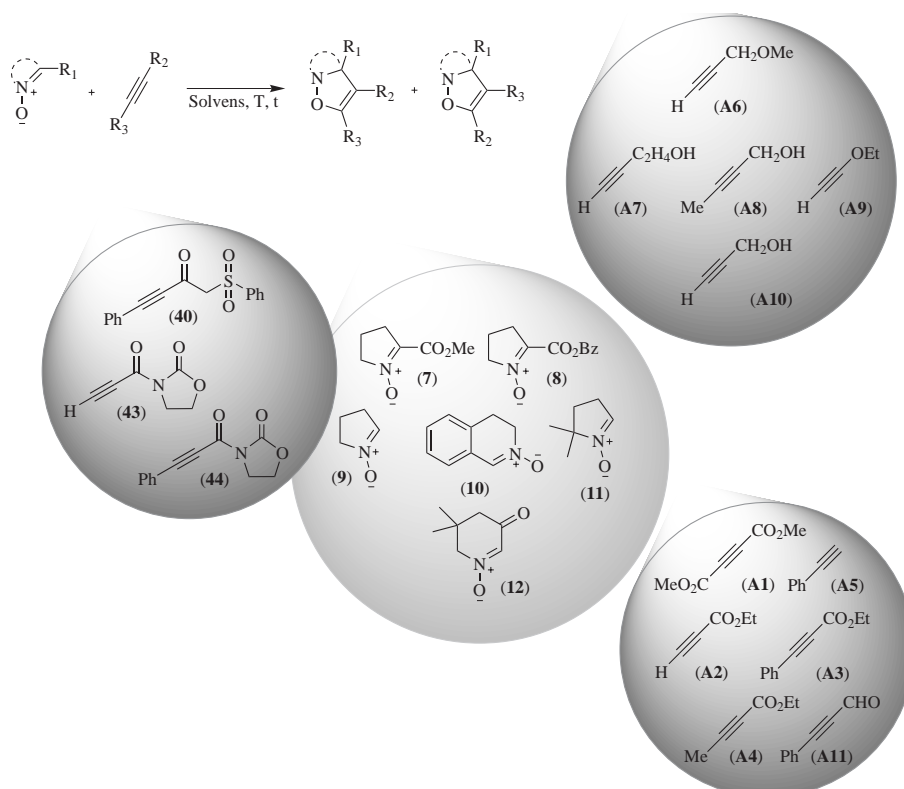


Abbildung 3.1: Alkin-Nitron-Screening

Das durchgeführte Screening ergab bei erfolgreicher Synthese von 24 Bausteinen einen Einblick in die elektronischen Gegebenheiten und Voraussetzungen der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen an Alkine (Kapitel 1, Abschnitt 1.2.1). Diese läßt sich in eine Grenzorbitalwechselwirkung vom Sustmann Typ I einordnen. Quantenchemische Untersuchungen unterstützen diese Schlußfolgerung (Kapitel 1, Abschnitt 1.6.8). Auch der Substituenteneinfluß auf die thermische Regioselektivität, Stabilitäten der synthetisierten Nitrone und Cycloaddukte (Kapitel 1, Abschnitt 1.2.2), die ein Voraussetzung für eine erfolgreiche Cyclisierung darstellen, wurden betrachtet.

Tabelle 3.2: Übersicht des Nitron/Alkin-Screenings

Nitron	erprobte Alkine	erfolgreich	kein Umsatz	Zersetzung
7	11 (A1-A10, 43)	4 (A1-A4)	A5-A10 ^a	A5-A10 ^b
8	7 (A2-A5, A11, 40, 44)	7 (A2-A5, A11, 40, 44)		
9	3 (A3-A5)	2 (A3,A4)		A5 ^a
10	5 (A1-A3, A5, A9)	3 (A2, A3, A5)	A9 ^{a,b}	A1
11	6 (A2-A5, 40, 44)	6 (A2-A5, 40, 44)		
12	2 (A3, A5)	2 (A3, A5)		

^a bei RT, ^b bei 40°C

Um eine optimale Substrat/Katalysator-Kombination zu erhalten, die eine Notwendigkeit in Hinblick auf eine stereoselektive Reaktionsführung darstellte, wurde im Anschluß ein Alkin/Nitron/Lewisäure-Screening durchgeführt bei dem sowohl lewisäurekatalysierte Cycloadditionen mit normalem (Abbildung 3.3, **A2-A10**; Kapitel 1, Abschnitt 1.3) als auch inversem (Abbildung 3.3, **A6-A10**; Kapitel 1, Abschnitt 1.4) Elektronenbedarf getestet wurden. Hierbei wurden sowohl Haupt- als auch Nebengruppenmetalle eingesetzt. Desweiteren wurden auch Versuche zur Aktivierung unfunktionalisierter Alkine durch direkte Koordination der Dreifachbindung unternommen (Abbildung 3.3, **A2**; Kapitel 1, Abschnitt 1.5).

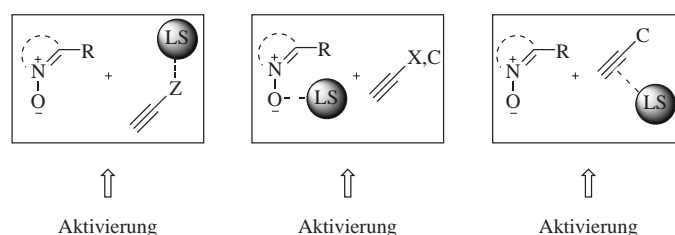


Abbildung 3.2: Arbeitshypothesen zur Lewissäureaktivierung der 1,3-dipolaren Cycloaddition. Links: Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf (Z = elektronenziehende Funktion); Mitte: Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf (X = elektronenschiebende Funktion); Rechts: Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf unter direkter Aktivierung der Dreifachbindung (C = konjugierende Funktion)

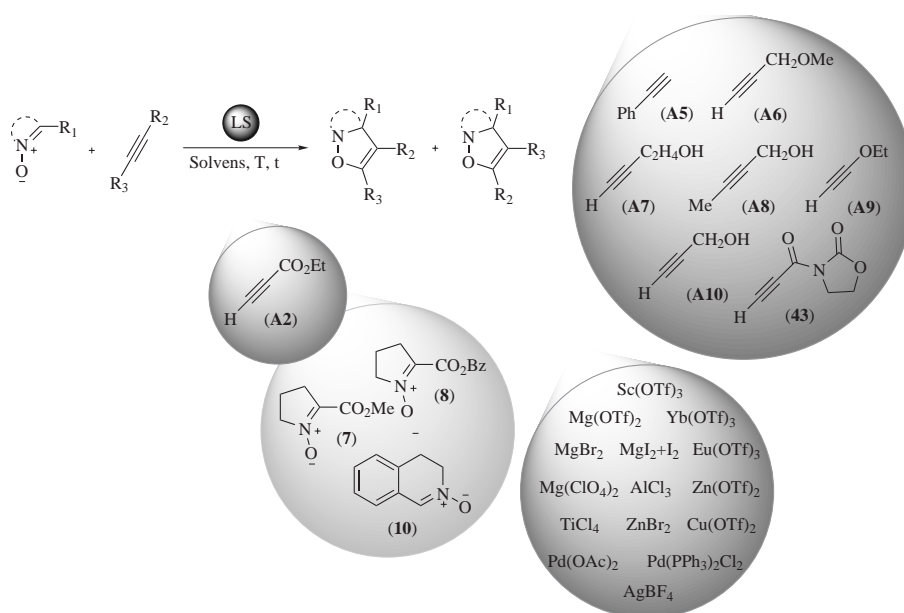


Abbildung 3.3: Lewissäurekatalysierte Darstellung von Isoxazolinen

Bei den meisten Substrat/Katalysator-Kombinationen mit normalem Elektronenbedarf konnte eine leichte Aktivierung und Einflußnahme auf die Regioselektivität der 1,3-dipolaren Cycloaddition der Lewisäure beobachtet werden (Kapitel 1, Abschnitt 1.3 und 1.3.1). Es zeigte sich, daß bei Einsatz von elektronenreichen Alkinen keine ausreichende Aktivierung, und beim Versuch der direkten Aktivierung der Dreifachbindung sogar eine Inhibierung der Reaktion stattfand (Abbildung 3.4).

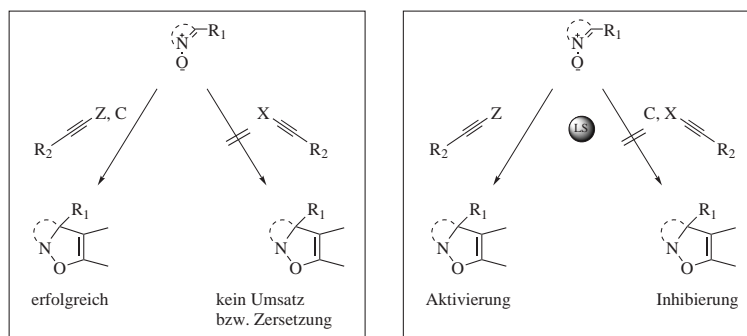


Abbildung 3.4: links: thermische Darstellung von Isoxazolin, rechts: le-wissäurekatalysierte Darstellung von Isoxazolin; Z = elektronenziehende Funk-tion, X = elektronenschiebende Funktion, C = konjugierende Funktion

Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgte der Versuch der asymmetrisch geführten Re-aktion mit elektronenarmen Alkinen, da nur hier eine Aktivierung mittels Le-wissäure beobachtet werden konnte. Hierbei kamen erneut mono- (Kapitel 1, Ab-schnitt 1.3.2) und bifunktionalisierte Alkine (Kapitel 1, Abschnitt 1.6.4 und 1.6.7) in Kombination mit α -carboxylsubstituierten und unsubstituierten Fünfringnitro-nen zum Einsatz (Abbildung 3.5).

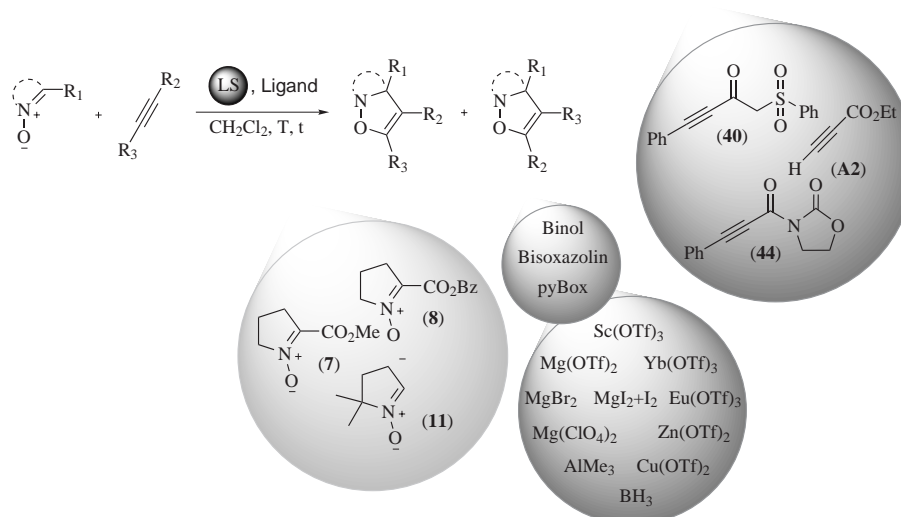


Abbildung 3.5: Lewis-säurekatalysierte enantioselective Darstellung von Isoxazo-linen

Weder mono- noch bifunktionelle Alkine vermochten Enantioselectivitäten größer 15% ee zu erzielen. Dies kann auf mehreren Gründe beruhen, die auch

quantenmechanisch betrachtet wurden (Kapitel 1, Abschnitt 1.6.8).

Vor allem in Hinblick auf eine eindeutige Koordination des chiralen Katalysators an das elektronenarme Alkin ohne kompetitive Koordination des Nitrons, wurden Organokatalysatoren eingesetzt (Abbildung 3.6; Kapitel 1, Abschnitt 1.7). Hierzu wurden verschiedene Katalysatoren in Betracht gezogen. Einerseits sollten zunächst die kostengünstigen sekundären Amine (S)-Prolin (**K2**), (S)-Prolinmethylester*HCl (**K3**) und (S)-Prolinbenzylester*HTos (**K4**) erprobt werden, welche im Verlauf der Untersuchungen mit dem käuflich erwerbbaaren McMillan-Katalysator (**K1**) und einem im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelten, *pseudo*-C2-symmetrischen Imidazolidin-4-on (**K5**, Abbildung 3.6; Kapitel 1, Abschnitt 1.7.1) erweitert wurden.

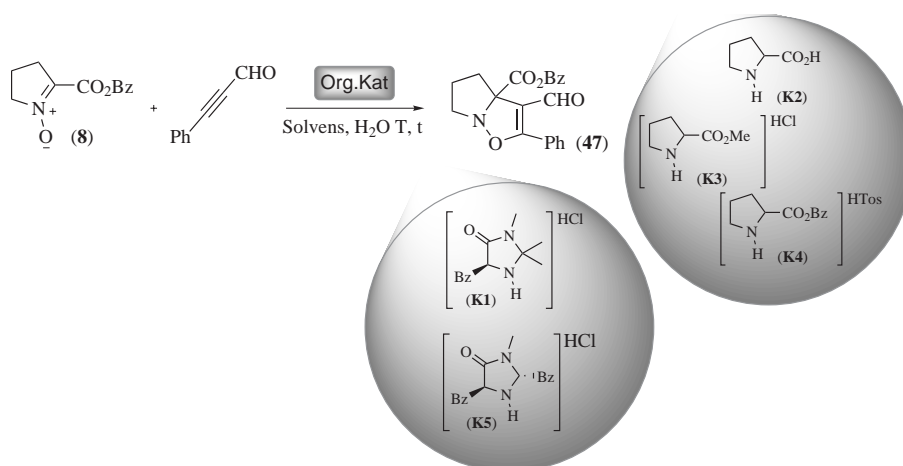


Abbildung 3.6: Organokatalysierte enantioselective Darstellung von Isoxazolinen

Die durchgeführten Experimente mit (**K1**) ergaben eine, nicht unerwartete, starke Temperaturabhängigkeit der Stereoselektivität. So konnte schließlich bei einer Reaktionstemperatur von -30°C erstmals eine Enantioselectivität beobachtet werden, die zugleich mit 67% ee auch die erste nennenswerte stereoselektive 1,3-dipolare Cycloaddition eines Nitrons mit einem Alkin darstellt.

N-O-Bindungsspaltungen: Divergierende Differenzierung

Im zweiten Teil dieser Arbeit (Kapitel 2) wurde das bisher wenig genutzte synthetische Potential von Isoxazolinen untersucht, um auf diesem Wege ein breites Spektrum an interessanten Folgeprodukten zugänglich zu machen. Im Vordergrund standen vor allem die Folgeprodukte, die sich aus einer thermischen, reduktiven oder oxidativen N-O-Bindungsspaltung sowie einer palladiumkatalysierten Umlagerung von Isoxazolinen ergeben würden.

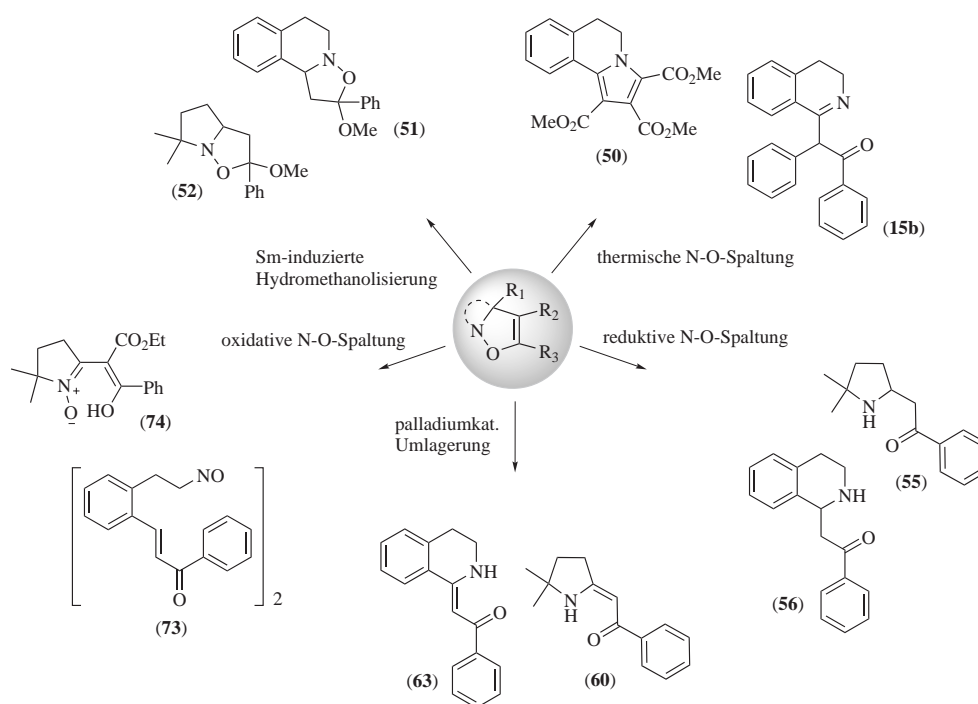


Abbildung 3.7: Schema der Folgechemie ausgehend von Isoxazolinen

In Abbildung 3.7 finden sich zusammengefaßt einige Beispiele an Folgeprodukten, die ausgehend von Isoxazolinen im Rahmen dieser Arbeit zugänglich gemacht wurden, und deren Darstellung zum Teil zu allgemeinen Reaktionsprinzipien ausgearbeitet werden konnten.

Thermische N-O-Bindungsspaltung

Im Zusammenhang mit der thermischen N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolinen lag das Interesse neben der Bestimmung thermischer Stabilitäten von Isoxazoli-

nen und der Charakterisierung einer Reihe von Umlagerungsprodukten, vor allem in einer einfachen und effizienten Darstellung von Lamellarinderivaten (Kapitel 2, Abschnitt 2.1). Der retrosynthetische Ansatz verlief über das Isoxazolin, unter anschließender thermischer N-O-Bindungsspaltung und Umlagerung zum entsprechenden Azomethinylid. Eine nachfolgende 1,3-dipolare Cycloaddition-Eliminierungsreaktionssequenz mit dem entsprechenden Alkin ergab letztlich die zum Teil isolierten Pyrrolderivate (Abbildung 3.8).

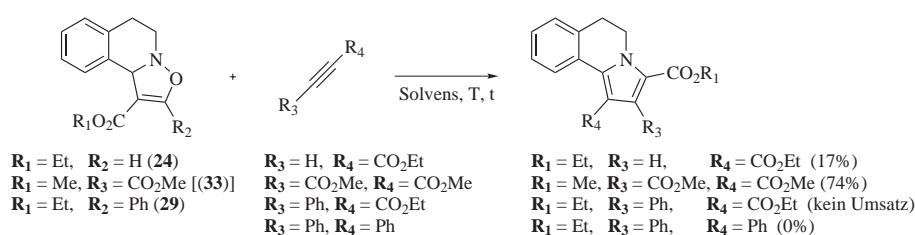


Abbildung 3.8: Thermische N-O-Bindungsspaltung zu Pyrrolderivaten ausgehend von Isoxazolinen

Zwei der Pyrrolderivate konnten erfolgreich isoliert werden, während die Reaktionen unter Einsatz von Diphenylacetylen, die zur Bildung des erwünschten Lamellarinderivates führen sollten, leider nicht erfolgreich verliefen.

Reduktive N-O-Bindungsspaltung und samariuminduzierte Hydromethanolisierung von Isoxazolinen

Die reduktive N-O-Bindungsspaltung zur Darstellung von β -Aminocarbonylverbindungen wurde zunächst durch Umsetzung der Isoxazoline mit SmI_2 in Methanol (Kapitel 2, Abschnitt, 2.2.1) und Zn_{elem} in Anwesenheit von HCl (Kapitel 2, Abschnitt, 2.2.2) erprobt (Abbildung 3.9, rechts).

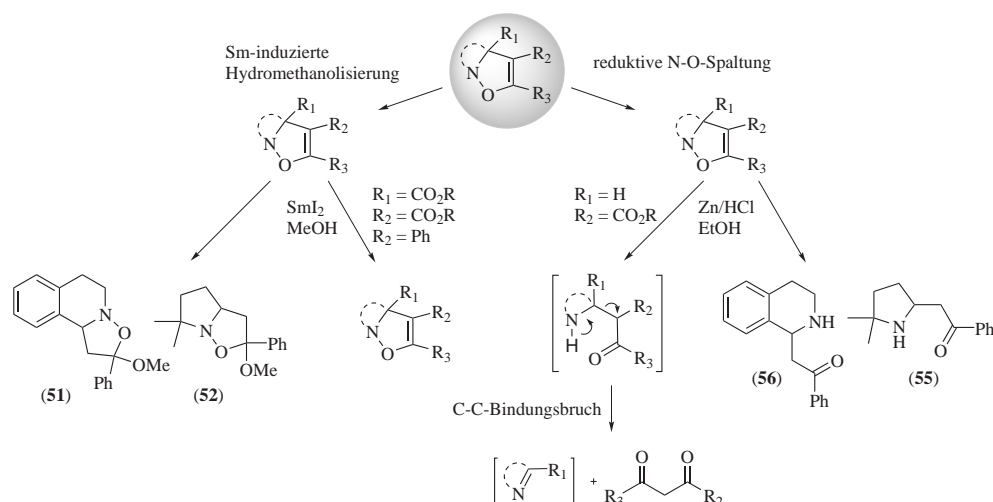


Abbildung 3.9: Sm-induzierte Hydromethanolisierung und reduktive N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen

Bei Verwendung, des für Isoxazolidine schon erfolgreich verwendeten SmI_2 konnten einige abweichende Chemoselektivitäten beobachtet werden. Neben einer Umesterungs- und Umlagerungsreaktion von Isoxazolidinen wurde eine stark substratabhängige, regioselektive und diastereoselektive Sm-induzierte Hydromethanolisierung von elektronenreichen unfunktionalisierten Doppelbindungen nachvollzogen (Abbildung 3.9, links). Die Regioselektivität folgt der Markovnikovregel und der diastereoselektive Reaktionsverlauf konnte mittels deuteriertem Methanol bestimmt werden, der einer *syn*-Hydromethanolisierung entspricht.

Die erwünschten β -Aminocarbonylverbindungen wurden schließlich mittels Zn^{elem} in Anwesenheit von HCl zugänglich gemacht. Erneut wurde ein massiver Einfluß der Substituenten am Isoxazolidingerüst auf das Verhalten unter reduktiven Bedingungen festgestellt (Abbildung 3.9, rechts). Während Isoxazoline, die im Produkt eine Amino-1,3-dicarbonylverbindung ergeben würden, unter C-C-Bindungsspaltung den entsprechenden 1,3-Oxoester freigeben, erwiesen sich die Isoxazoline, welche ein Amino-monocarbonylprodukt ergeben, gegenüber einer analogen Abbausequenz als stabil, so daß diese in guten Ausbeuten isoliert werden konnten.

Palladiumkatalysierte Umlagerung von C3-*H*-substituierten Isoxazolidinen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde entdeckt, daß C3-*H*-substituierte Isoxazoline in Anwesenheit von $Pd(PPh_3)_4$ und $HSiEt_3$ zu den entsprechenden Enaminonen umlagern (Abbildung 3.11; Kapitel 2, Abschnitt 2.3). Optimierungen hinsichtlich der

eingesetzten Silane (z.B. für das unten abgebildete Beispiel: $\text{Si}_2\text{Ph}_6 = 0\%$, $\text{HSiEt}_3 = 10\%$, $\text{HSiCl}_3 = 30\%$ und $\text{HSiPh}_3 = 70\%$) und der Reaktionsbedingungen konnten erreicht werden. Die Zuordnung der Doppelbindungsisomere wurde anhand der diskreten chemischen Verschiebungen der N-H-O-Wasserstoffbrückenprotonen im ^1H -NMR-Spektrum getroffen.

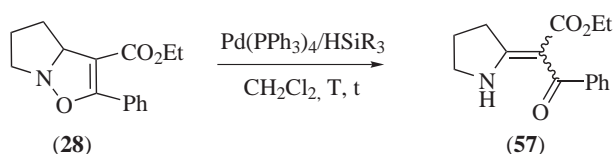


Abbildung 3.10: Palladiumkatalysierte Umlagerungen von C3-*H*-substituierten Isoxazولين

Aufgrund der Versuche zur Bestimmung der katalytisch aktiven Palladiumspezies und der Beobachtungen die während der Ausarbeitung zu einem allgemeinen Reaktionsprinzip geführt wurden, konnte ein möglicher Katalysezyklus aufgestellt werden.

Oxidative N-O-Bindungsspaltung von Isoxazولين

Versetzen bicyclischer Isoxazoline mit mCPBA ergaben eine neuartige Darstellung von oxidativen N-O-Bindungsspaltungsprodukten von Isoxazولين (Abbildung 3.11, Kapitel 2, Abschnitt 2.6). Je nach Substitutionsmuster erfolgt diese unter einfacher oder auch zweifacher Ringspaltung und hieraus werden Nitro-ne der 2. Generation bzw. primäre Nitrosoverbindungen in sehr guten Ausbeuten zugänglich, welche sich in Form der dimeren Diazodioxidverbindung stabilisieren. Strukturelle (Kapitel 2, Abschnitt 2.6.4), stereochemische (Kapitel 2, Abschnitt 2.6.5) und quantenmechanische (Kapitel 2, Abschnitt 2.7) Betrachtungen der Reaktion ergaben einen plausiblen Reaktionsmechanismus.

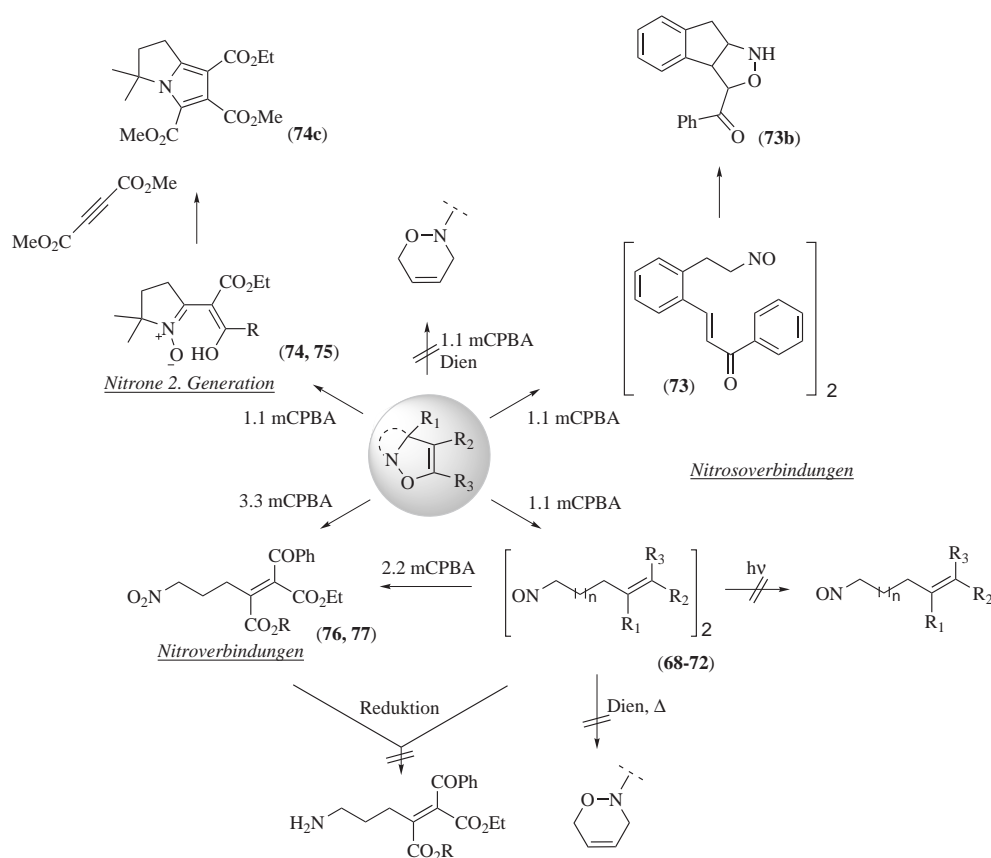


Abbildung 3.11: Schema der Folgechemie nach Isoxazolinoxidation

Die hier dargestellten Diazodioxidverbindungen stellen eine interessante Verbindungsklasse dar. Neben ihren photo- und thermochromen Eigenschaften können sie für eine mannigfaltige Folgechemie herangezogen werden (Abbildung 3.11). Wie hier beschrieben, sind sie Ausgangsverbindungen für die Synthese von hochfunktionalisierten Nitroverbindungen durch Oxidation mittels mCPBA, deren direkte quantitative Synthese auch aus den Isoxazolininen möglich ist. Versuche der Reduktion zu den entsprechenden Aminoverbindungen schlugen fehl. Dies ist auf den stark aktivierten Michaelakzeptor zurückzuführen (Kapitel 2, Abschnitt 2.6.11). Versuche der photochemischen Monomerisierung sowie des chemischen Abfangens der Nitrosofunktion in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion führten bislang nicht zum Erfolg (Kapitel 2, Abschnitt 2.6.8-9). Das dennoch ein Gleichgewicht zwischen der dimeren und der monomeren Nitrosofunktion vorliegt, konnte anhand des Tetrahydroisochinolinderivates **73** gezeigt werden, da dieses in einer Monomerisierungs-Tautomerisierungs-1,3-dipolaren-Cyclisierungsreaktionssequenz diastereoselektiv das entsprechende tricyclische Isoxazolidin **73b** in sehr guten Ausbeuten ergab.

Hydrazinchemie und Folgechemie

Die Darstellung der stark aktivierten α,β -ungesättigten- ω -Nitroso- und Nitrotricarboxylverbindungen eröffnet einen neuen und eleganten Weg zur Synthese von Pyridazin-3-onen und Acylhydrazinderivaten (Abbildung 3.12; Kapitel 2, Abschnitt 2.7). Durch Versetzen mit Hydrazinderivaten kommt es in Abhängigkeit sterischer (Kapitel 2, Abschnitt 2.7.5) und elektronischer (Kapitel 2, Abschnitt 2.7.6) Gründe zur Darstellung der Hetroaromaten bzw. der entsprechenden Acylhydrazine. Ein möglicher Reaktionsmechanismus wird vorgestellt. Da *N*-*H*-substituierte Pyridazin-3-one über freies Hydrazin nicht zugänglich sind, wurden erste Versuche unternommen, diese über geschützte Hydrazine zu synthetisieren (Kapitel 2, Abschnitt, 2.7.7).

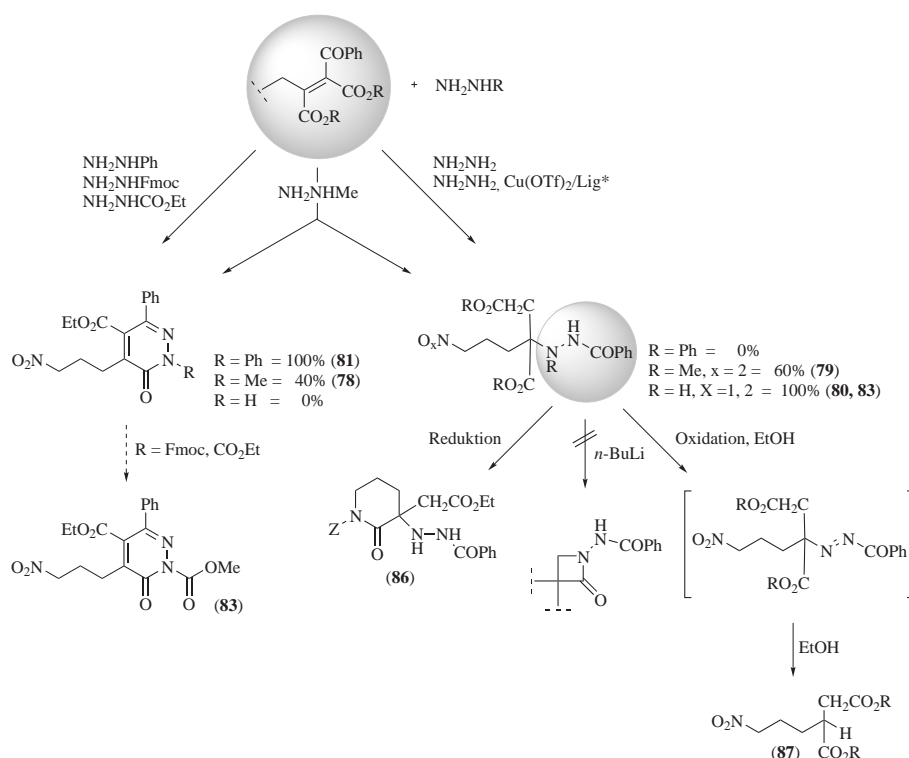


Abbildung 3.12: Schema der Folgechemie ausgehend von α,β -ungesättigten- ω -Nitroso- und Nitrotricarboxylverbindungen

Die hier dargestellten Acylhydrazine können wahlweise als *N*, *N'*-geschützte-diamino- α - oder β -Disäureester betrachtet werden, welche auch orthogonal geschützt synthetisiert wurden. Auf Grund des synthetischen Potentials zur Darstellung von z.B. β -Lactamen, δ -Lactamen und einer oxidativen Fragmentierung (Abbildung 3.12; Kapitel 2, Abschnitt 2.7.10) erschien es lohnenswert eine asym-

metrische Reaktionsführung zu erproben um damit optisch aktive Bausteine zu synthetisieren (Kapitel 2, Abschnitt 2.7.9), die in ersten Versuchen vielversprechende Resultate ergab.

... der Abspann

Im folgenden möchte ich mich bei all denen herzlichst bedanken, welche direkt- oder auch indirekterweise dazu beigetragen haben, daß diese Arbeit von Erfolg gekrönt werden konnte. Wie bei allen schlechten Filmen gehören hierzu eine Menge Leute! Diese Danksagung erhebt nicht den Anspruch der Vollständigkeit, so daß ich mich im Vorfeld schon bei denen entschuldigen aber auch bedanken will, die hier namentlich leider nicht aufgeführt werden.

Ein dickes Dankeschön geht an...

die Drehbuchautorin, Produzentin und Regisseurin

Prof. Dr. Karola Rück-Braun

die Crew aus Berlin!!!

die Hauptrollen

Steffen Dietrich

als Steffen *Mäusedreck* Dietrich

Paul Dietrich

als *Padi die knallo Palladiummuckelbude*

Fabian Michalik

als Florian *unser Mann aus Polen*

Beate Priewisch

als Beate *die gute Laune Fee* Priewisch

Wolfgang Schäfer

als *Käpt´n Kalcko*

Mehran Taherkhani

als *die fünf Onkels mit der Tuba*

Dirk Weinrich

als Dirk *the next generation* Weinrich

Sebastian Zarwell
als Seppel *der Mitarbeiter des Jahres 2003* Zarwell

und dem ganzen AK Rück-Braun
als Thorsten *die Bierflasche* Schadie, Thomas *the DJ* Hennisch, Bernhardt *hui*,
so einiges Otto und allen anderen auch

das Set in Würzburg!!!

in den Hauptrollen:

Holger Bera
als Hassan *der Kicker* Bera

Thomas Gottwald
als Waldo *Mc Fly* Gottwald

Marco Greb
als Manson *der mich durchs Studium schleifende* Greb

Heinrich Jehle
als Heini *der Mirabellenschnapsfalschtrinkende* Jehle

Oliver Krebs
als *Prof. Slayer*

Vera Pütter
als Vera *ohne dich wäre ich gar nicht in Berlin* Pütter

Dirk Schuhmacher
als Dirk *ruf die richtige Person* Schuhmi

und vielen, vielen mehr Akteuren
als viele *sonst hätte alles nicht so ein Spaß gemacht* Leute

und last, but not least!

möchte ich mich hier bei meiner ganzen Familie bedanken, die mich vor und
während dieser ganzen Zeit tatkräftig und bedingungslos unterstützt haben.

special appereance

geht ein ganz besonderes Dankeschön an Silke für die ganz Unterstützung,
Gedult und unschätzbare Hilfe bei allem. Vielen vielen Dank für alles!

Curriculum Vitae

Persönliche Angaben

Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdatum	11. Februar 1973 in Barcelona/Spanien

Ausbildung

September 1984 - Juni 1990	Besuch des Gymnasiums Barcelona/Spanien
September 1990 - Juni 1991	Besuch der Realschule Barcelona/Spanien
September 1991 - Juni 1994	Besuch des Gymnasiums Adelsheim/Deutschland
September 1994 - Okt. 1999	Studium der Chemie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg/Deutschland
Februar 2000 - Oktober 2000	Diplomarbeit zum Thema „Mehrkernige Organometall- Komplexe mit Silicium-Sauerstoff-Brücken ausgehend von Ferrio-silanolen“ unter Anleitung von Prof. Dr. W. Malisch an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
März 2001 - Dezember 2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Arbeitskreis von Prof. Dr. K. Rück-Braun an der Technischen Universität Berlin und Promotion zum Thema „Isoxazoline - Synthese, Eigenschaften und N-O-Bindungsspaltungen“